

## **Οδηγός για το Συνταγογράφο**

**GREMER (ριβαροξαμπάνη) 10 mg, 15 mg and 20 mg  
επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία**

## Περιεχόμενα

Οδηγός για το συνταγογράφο .....	4
Πληθυσμοί με πιθανώς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας .....	6
Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία .....	7
Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα .....	7
Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου .....	8
Ηλικιωμένος πληθυσμός .....	8
Ασθενείς με καρκίνο .....	8
Άλλες αντενδείξεις .....	8
Παιδιατρικός πληθυσμός .....	9
Κάρτα ενημέρωσης ασθενούς .....	9
Δοσολογικές συστάσεις .....	10
Η δοσολογία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία $\geq 75$ ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο:.....	10
Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία .....	10
Διάρκεια της θεραπείας .....	10
Δόση που παραλείφθηκε.....	10
Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση stent. ....	10
Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη .....	11
Δοσολογία για τη θεραπεία της Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες ασθενείς και θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους.....	11
Ενήλικες .....	11
Παιδιά .....	11
Ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και νεφρική δυσλειτουργία .....	12
Ενήλικες .....	12
Παιδιά .....	12
Διάρκεια της θεραπείας .....	12
Ενήλικες .....	12
Παιδιά .....	13
Δόση που παραλείφθηκε.....	13
Ενήλικες .....	13
Παιδιά .....	13
Δοσολογία για την πρόληψη της φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. ....	14
Διάρκεια της θεραπείας .....	14
Δόση που παραλείφθηκε.....	14

Από του στόματος λήψη .....	14
Περιεγχειρητική διαχείριση.....	15
Ραχιαία / επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση.....	15
Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK) στο GREMER.....	16
Αλλαγή από GREMER σε Ανταγωνιστές Βιταμίνης K (ABK).....	17
Ενήλικες και παιδιά.....	17
Παιδιά .....	17
Αλλαγή από παρεντερικά πηκτικά στο GREMER .....	17
Αλλαγή από το GREMER σε παρεντερικά αντιπηκτικά .....	17
Υπερδοσολογία .....	17
Αντιμετώπισης της αιμορραγίας.....	18
Εξετάσεις παραμέτρων πήξης .....	18
Δοσολογικός πίνακας σε ενήλικες.....	19
Ανασκόπηση της δοσολογίας σε παιδιά και εφήβους.....	21
Πρόσκληση για την αναφορά εικαζόμενων /πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου:.....	22

## Οδηγός για το συνταγογράφο

Ο Οδηγός για το συνταγογράφο περιέχει συστάσεις για τη χρήση του GREMER με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με το GREMER.

Για περισσότερες πληροφορίες για το GREMER δείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος (Π.Χ.Π.)

Ο Οδηγός για το συνταγογράφο δεν υποκαθιστά την Π.Χ.Π. του GREMER.

### Θεραπευτικές ενδείξεις

<i>Ενήλικες</i>	
GREMER 10mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.</li><li>• Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους (βλ. παράγραφο 4.4 της Π.Χ.Π. για το GREMER 10mg για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).</li></ul>
GREMER 15mg & 20mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους (βλ. στην παράγραφο 4.4 των Π.Χ.Π. για το GREMER® 15mg και GREMER® 20mg για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).</li><li>• Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και</li></ul>

	της συστημικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία $\geq 75$ ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.
<i>Παιδιατρικός πληθυσμός</i>	
GREMER 15mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας</li> </ul>
GREMER 20mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους άνω των 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας</li> </ul>

Για το πλήρη κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών, αντενδείξεων, ειδικών προειδοποιήσεων και προφυλάξεων κατά τη χρήση και αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δείτε τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) για τα GREMER 10mg, 15mg, 20mg δισκία.

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ριβαροξαμπάνης μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας).

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας', παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ).

Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Επιπλέον, για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

## Πληθυσμοί με πιθανώς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

Όπως ισχύει για όλα τα αντιπηκτικά, το GREMER μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν GREMER θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του GREMER θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία.

Επομένως, το GREMER **αντενδείκνυται** σε ασθενείς με:

- ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία
- βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C.
- ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (MKH), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.), εκτός των ειδικών συνθηκών αλλαγής της αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 των Π.Χ.Π.) ή όταν η MKH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5 των ΠΧΠ).

Ορισμένες υποομάδες ασθενών έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για συμπτώματα και σημεία αιμορραγικών επιπλοκών καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπευτική απόφαση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από **αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία.**

### **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία**

Για ενήλικες δείτε τις «δοσολογικές συστάσεις» για τους ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 30-49 ml/min) ή σοβαρή (CrCl 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Το GREMER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με CrCl 15-29 ml/min και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία\* οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5 των Π.Χ.Π. για κάθε δοσολογική μορφή). Η χρήση του GREMER **δεν συνιστάται σε ασθενείς με CrCl <15 ml/min.**

\*Δεν απαιτείται η προσαρμογή της δόσης σε παιδιά και εφήβους με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης: 50-80 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). Το GREMER δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης <50ml/λεπτό/1,73m<sup>2</sup>) καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

\*Με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-49 ml/min) για ριβαροξαμπάνη 10 mg

### **Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

- Συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη): **η χρήση του GREMER δεν συνιστάται.**
- Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI).
- Μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) και σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ: Ασθενείς υπό θεραπεία με GREMER και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερಿಸχύει του κινδύνου αιμορραγίας.
- Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείτε στην προηγούμενη παράγραφο).

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των

αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι παραπάνω προειδοποιήσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη και για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

### **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, **το GREMER δεν συνιστάται** σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

### **Ηλικιωμένος πληθυσμός**

- Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία

### **Ασθενείς με καρκίνο**

Ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτώνται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή το ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GREMER. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση του GREMER αντενδείκνυται (βλ. περαιτέρω παραπάνω).

### **Άλλες αντενδείξεις**

Το GREMER **αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να **αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GREMER**.

Η ασφάλεια και αποτελέσματα του **GREMER** δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το GREMER **αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού** (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Το GREMER **αντενδείκνυται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα** που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 των Π.Χ.Π.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του GREMER σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη υποτροπής της ΦΘΕ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άλλες ενδείξεις. Συνεπώς, το GREMER δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

## Κάρτα ενημέρωσης ασθενούς

Σε κάθε ασθενή που του έχει συνταγογραφηθεί το GREMER 10mg, 15mg ή 20mg παρέχεται μία Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς, η οποία περιέχεται μέσα στη συσκευασία του φαρμάκου. Με την Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς καθίσταται εφικτή η ενημέρωση των γιατρών συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιάτρων σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή του ασθενούς και επίσης, αναγράφονται σε αυτήν στοιχεία επείγουσας επικοινωνίας.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τους ασθενείς σας και τους φροντιστές τους:

- για τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν τη βοήθεια ενός Επαγγελματία Υγείας
- για τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
- για την ανάγκη λήψης των δισκίων των 15mg, 20mg μαζί με τροφή
- για την αναγκαιότητα να φέρουν την Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς μαζί τους πάντα και να τη δείχνουν σε κάθε Επαγγελματία Υγείας.
- για την ανάγκη πληροφόρησης των Επαγγελματιών Υγείας για τη λήψη του GREMER σε περίπτωση ανάγκης οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής διαδικασίας.

## Δοσολογικές συστάσεις

**Η δοσολογία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο:**

**Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, με τροφή**

### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 30-49 ml/min) ή σοβαρή (CrCl 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως. Το GREMER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15-29 ml/min).

**Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με CrCl < 15 ml/min.**

Το GREMER θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα.

### Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με GREMER πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα υπό την προϋπόθεση ότι το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου υπερಿಸχύει του ενδεχόμενου κινδύνου αιμορραγίας.

### Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το GREMER αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

### Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση stent.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη μειωμένη δόση του GREMER 15 mg άπαξ ημερησίως (ή GREMER 10 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [CrCl 30 – 49 ml/min]) χορηγούμενου επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y<sub>12</sub> για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent. Δεν υπάρχουν δεδομένα για αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

## Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Το GREMER μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη. Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με GREMER πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή. Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το GREMER όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

## Δοσολογία για τη θεραπεία της Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες ασθενείς και θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους.

### Ενήλικες

Οι ενήλικες ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία αρχικά με 15 mg **δύο φορές ημερησίως** για τις πρώτες τρεις εβδομάδες. Αυτή η αρχική θεραπεία ακολουθείται από 20mg **άπαξ ημερησίως** για την περίοδο της συνεχιζόμενης θεραπείας. Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg **άπαξ ημερησίως**. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με GREMER 10 mg **άπαξ ημερησίως**, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση GREMER 20 mg **άπαξ ημερησίως**.

Το GREMER 10 mg **δεν συνιστάται** για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

**GREMER 10 mg: ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ή ΧΩΡΙΣ ΤΡΟΦΗ**

**GREMER 15/20 mg: ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ΤΡΟΦΗ**

### Παιδιά

Για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, η θεραπεία με GREMER πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 μέρες αρχικής αντιπηκτικής θεραπείας με παρεντερικές ηπαρίνες. Η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

- Βάρος σώματος από 30 έως 50kg:

Συνιστάται μία δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης **άπαξ ημερησίως**. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

- Βάρος σώματος από 50kg ή περισσότερο:

Συνιστάται δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο με βάση τις αλλαγές στο σωματικό βάρος.

## Ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και νεφρική δυσλειτουργία

### Ενήλικες

Σε ασθενείς με μέτρια (CrCl 30-49 ml/min) ή σοβαρή (CrCl 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, για τη θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), της οξείας πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες.

Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητικό (PK) μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες.

Το GREMER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15-29 ml/min). **Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με CrCl < 15 ml/min.** Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, (μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας) δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση. Το GREMER θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία\* οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα.

\*Με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-49 ml/min) για GREMER 10 mg

### Παιδιά

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Το GREMER δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα

## Διάρκεια της θεραπείας

### Ενήλικες

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να

εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, μη προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

### Παιδιά

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

### **Δόση που παραλείφθηκε**

#### Ενήλικες

**Περίοδος θεραπείας δύο φορές ημερησίως** (15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες): Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το GREMER αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg GREMER ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως.

**Περίοδος θεραπείας άπαξ ημερησίως** (μετά τις 3 εβδομάδες): Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το GREMER αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

#### Παιδιά

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε

## **Δοσολογία για την πρόληψη της φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.**

**Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg GREMER λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως.**

Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

### **Διάρκεια της θεραπείας**

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων

### **Δόση που παραλείφθηκε**

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το GREMER αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγουμένως.

## **Από του στόματος λήψη**

Το GREMER 10 mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

**Το GREMER 15 mg και το GREMER 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.**

Η λήψη αυτών των δόσεων ταυτόχρονα με τροφή βοηθά την απαιτούμενη απορρόφηση του φαρμάκου, διασφαλίζοντας έτσι υψηλή από το στόμα βιοδιαθεσιμότητα.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο GREMER μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.

Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων GREMER 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο GREMER μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων κατόπιν επιβεβαίωσης της σωστής τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Το θρυμματισμένο δισκίο πρέπει να χορηγείται με μια μικρή ποσότητα νερού μέσω του γαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια ο σωλήνας να ξεπλένεται με νερό. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων GREMER 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση (Βλ. παράγραφο 5.2 στην ΠΧΠ).

## Περιεγχειρητική διαχείριση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και βάσει της κλινικής κρίσης του γιατρού:

- Τα GREMER 10/15/20 mg πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση.

**Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.**

Το GREMER πρέπει να αρχίσει ξανά μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση το συντομότερο δυνατόν, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει εξασφαλισθεί επαρκής αιμόσταση.

## Ραχιαία / επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/ επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

### Ειδικές συστάσεις ανά ένδειξη:

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου
- Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους ασθενείς
- Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση των δισκίων GREMER 15mg και 20mg σε ενήλικες ούτε με τη χρήση GREMER σε παιδιά. Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση του GREMER και

νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να σταθμίζεται με βάση τον επείγοντα χαρακτήρα μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Για την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη του GREMER (δείτε παράγραφο 5.2 των Π.Χ.Π. για το GREMER 15mg & 20mg). Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση του GREMER. Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης ενός νευροαξονικού καθετήρα σε παιδιά ενώ βρίσκονται σε αγωγή με GREMER. Διακόψτε το GREMER και εξετάστε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό βραχείας δράσης.

- **Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος**

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση του GREMER και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ του GREMER. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση του GREMER εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (δείτε παράγραφο 5.2 της Π.Χ.Π. GREMER 10mg).

Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση του GREMER πριν την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση του GREMER. Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση του GREMER πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

### **Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK) στο GREMER**

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το GREMER όταν η τιμή INR είναι  $\leq 3,0$ .

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το GREMER όταν η τιμή INR είναι  $\leq 2,5$ .

**Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του GREMER και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό. Η θεραπεία μόνο με GREMER δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση πήξης.**

## Αλλαγή από GREMER σε Ανταγωνιστές Βιταμίνης K (ABK)

Είναι σημαντικό να διασφαλίζεται η επαρκής αντιπηκτικότητα ενώ ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της μετάβασης από τη μία θεραπεία στην άλλη.

### Ενήλικες και παιδιά

Κατά την αλλαγή σε ABK, το GREMER και ο ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή **INR να είναι  $\geq 2,0$** . Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία του ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR.

**Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του GREMER.** Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα GREMER και ABK, **η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του GREMER.** Όταν το GREMER διακοπεί, οι εξετάσεις INR που γίνονται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση, αντανakλούν αξιόπιστα την δόση ABK.

### Παιδιά

Τα παιδιά που αλλάζουν από GREMER σε ABK πρέπει να συνεχίσουν το GREMER για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ABK. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να λαμβάνεται η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση GREMER. Συνιστάται η συγχορήγηση GREMER και ABK να συνεχιστεί έως ότου το INR είναι  $\geq 2,0$ . Όταν το GREMER διακοπεί, οι εξετάσεις INR που γίνονται τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση, αντανakλούν αξιόπιστα την δόση ABK.

## Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο GREMER

- Ασθενείς με παρεντερικό φάρμακο σε σταθερό δοσολογικό σχήμα, όπως ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους: Διακόψτε το παρεντερικό φάρμακο και ξεκινήστε το GREMER 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα χορηγούνταν η επόμενη προγραμματισμένη δόση του παρεντερικού φαρμάκου.
- Ασθενείς με συνεχώς χορηγούμενο παρεντερικό φάρμακο, όπως ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη: Ξεκινήστε το GREMER κατά το χρόνο της διακοπής.

## Αλλαγή από το GREMER σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του GREMER.

## Υπερδοσολογία

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg GREMER ή ανώτερες σε ενήλικες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις σε παιδιά. Στα παιδιά παρατηρήθηκε μείωση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας για αύξηση των δόσεων (σε mg / kg σωματικού βάρους), γεγονός που υποδηλώνει περιορισμούς

απορρόφησης για υψηλότερες δόσεις, ακόμη και όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή. Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση του GREMER (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa), ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

## Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει GREMER, η επόμενη χορήγηση του GREMER πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, κατά το δοκούν.

Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση της αιμορραγίας μπορεί να περιλαμβάνει:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση, χειρουργική παρέμβαση, αναπλήρωση υγρών
- Αιμοδυναμική υποστήριξη, μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αίματος
- Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και παιδιά που παίρνουν GREMER.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός ιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές πήξης του αίματος σε περιπτώσεις σοβαρών αιμορραγιών. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, το GREMER δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλίσσιμο.

## Εξετάσεις παραμέτρων πήξης

Το GREMER δεν απαιτεί παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας για τη μέτρηση των επιπέδων της ριβαροξαμπάνης είναι σήμερα εμπορικά διαθέσιμες. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η αιμοστατική κατάσταση μπορεί επίσης να αξιολογηθεί μέσω του χρόνου προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) με χρήση Neoplastin, όπως περιγράφεται στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Οι ακόλουθες εξετάσεις παραμέτρων πήξης είναι αυξημένες: Χρόνος προθρομβίνης (PT), χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR). Ειδικά ο έλεγχος του INR είναι εξειδικευμένος για την εκτίμηση της δράσης των ABK

και επομένως δεν είναι κατάλληλος για τη μέτρηση της δράσης του GREMER. Οι αποφάσεις σχετικά με τη δοσολογία ή τη θεραπεία δεν πρέπει να βασίζονται στα αποτελέσματα του INR εκτός εάν πρόκειται για αλλαγή από το GREMER σε ABK, όπως περιεγράφηκε παραπάνω.

### Δοσολογικός πίνακας σε ενήλικες

Ένδειξη	Δοσολογία	Ειδικοί Πληθυσμοί
<p>Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου<sup>1</sup></p>	<p><b>GREMER 20 mg άπαξ ημερησίως</b></p>	<p>Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία CrCL 15-49 ml/ min<sup>2</sup> :<b>GREMER 15mg άπαξ ημερησίως</b></p> <p>PCI με τοποθέτηση stent Μέγιστο διάστημα 12 μηνών: <b>GREMER 15mg άπαξ ημερησίως</b> συν ένα αναστολέα P2Y12 (π.χ. κλοπιδογρέλη)</p> <p>PCI με τοποθέτηση stent σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με CrCl 30-49</p>

<p>Θεραπεία της <b>εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ)</b> και της <b>πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)</b><sup>3</sup>, και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε <b>ενηλίκους</b></p>	<p>Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής, ημέρα 1-21: <b>GREMER 15 mg δύο φορές ημερησίως</b></p> <p>Πρόληψη της υποτροπής από την ημέρα 22 και εξής: <b>GREMER 20 mg άπαξ ημερησίως</b></p> <p>Παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής, από τον 7ο μήνα και εξής: <b>GREMER 10 mg άπαξ ημερησίως</b></p> <p>Παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής, από τον 7ο μήνα και εξής: <b>GREMER 20 mg άπαξ ημερησίως</b> σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ, όπως εκείνοι:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• με περιπεπλεγμένες συννοσηρότητες</li> <li>• που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με <b>GREMER 10 mg άπαξ ημερησίως</b></li> </ul>	<p>Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με CrCl 15-49ml/min<sup>2</sup></p> <p>Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής, ημέρα 1-21: <b>GREMER 15 mg δύο φορές ημερησίως</b></p> <p>Στη συνέχεια <b>GREMER 15 mg άπαξ ημερησίως</b> αντί του GREMER 20 mg άπαξ ημερησίως εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής</p> <p>Όταν η συνιστώμενη δόση είναι <b>GREMER 10 mg άπαξ ημερησίως</b>, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας</p>
<p>Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε <b>ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση</b></p>	<p><b>GREMER 10 mg άπαξ ημερησίως</b></p>	

### **Τα GREMER 15 mg and 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή**

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο GREMER μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.

- 1 Με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- 2 Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα.
- 3 Δεν συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή.

#### Ανασκόπηση της δοσολογίας σε παιδιά και εφήβους

Για δοσολογία για τη θεραπεία της ΦΘΕ και για την πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς, ανατρέξτε στη σελίδα 11.

## ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

### Πρόσκληση για την αναφορά εικαζόμενων /πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου:

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν GREMER. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η εμπορική ονομασία όσο και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής.

Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του GREMER μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>.
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr> για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ»



- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.

Εναλλακτικά, οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν GREMER μπορούν να αναφέρονται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας, στα παρακάτω στοιχεία:

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Medical Pharmaquality S.A.

Ελαιών 54, Κηφισιά, Αττική 145 64

T +30 210 3506000, [pharmacovigilance@medicalpq.gr](mailto:pharmacovigilance@medicalpq.gr).

Ο οδηγός για το Συνταγογράφο του GREMER καθώς και οι τρέχουσες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) και τα τρέχοντα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ:

<https://services.eof.gr/human-search/home.xhtml>

Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για την αναζήτηση Εκπαιδευτικών Υλικών Προϊόντων Ανθρώπινης Χρήσης.

