

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

Xarelto<sup>®</sup>, 2.5mg, film tablete

INN: rivaroksaban

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (videti odeljak 4.4.)

Jedna film tableta od 2,5 mg sadrži 33,92 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Svetložute, okrugle, bikonveksne film tablete, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku proizvođača "BAYER" (u obliku krsta), a sa druge strane oznaku "2.5" i trougao.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Xarelto je indikovano, primenjen zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom, za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lek Xarelto je indikovano, primenjen zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK), u prevenciji aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija ili simptomatsku bolest perifernih arterija sa visokim rizikom od ishemijskih događaja.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno.

- *Akutni koronarni sindrom*

Pacijenti koji uzimaju lek Xarelto 2,5 mg dva puta dnevno, takođe treba da uzimaju i ASK u dnevnoj dozi 75-100 mg ili ASK u dnevnoj dozi 75-100 mg kao dodatak jednom od sledeća dva leka, klopidogrelu u dnevnoj dozi od 75 mg ili tiklopidinu u standardnoj dnevnoj dozi.

Terapiju treba redovno procenjivati individualno za svakog pacijenta, odmeravajući rizik za nastanak ishemijskih događaja u odnosu na rizik za nastanak krvarenja. Odluku o produžetku lečenja nakon perioda

od 12 meseci, treba doneti na osnovu procene individualnog stanja pacijenta, s obzirom da su iskustva u dužini primene do 24 meseca ograničena (videti odeljak 5.1).

Lečenje lekom Xarelto treba započeti što pre po stabilizaciji AKS (uključujući i procedure revaskularizacije); najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vreme kada normalno treba da se prekine primena parenteralnih antikoagulanasa.

- Bolest koronarnih arterija (BKA)/Bolest perifernih arterija (BPA)

Pacijenti koji uzimaju lek Xarelto 2,5 mg dva puta dnevno, treba takođe da uzimaju i ASK u dnevnoj dozi od 75-100 mg.

Dužinu trajanja terapije treba odrediti na osnovu redovnih kontrola i uzimajući u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja, kod svakog pacijenta pojedinačno.

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili hirurškim zahvatom na krvnim sudovima, kod kojih postoji potreba za dvojnou antitrombocitnom terapijom, nastavak primene leka Xarelto u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno treba proceniti u odnosu na vrstu događaja ili procedure, kao i na osnovu režima antitrombocitne terapije.

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno u kombinaciji sa ASA uz primenu klopidogrela/tiklopidina, ispitivana je jedino kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (videti odeljak 4.1). Dvojna antitrombocitna terapija nije ispitivana u kombinaciji sa lekom Xarelto u dozi od 2,5 mg dva puta na dan kod pacijenata sa BKA/BPA (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Ako je doza propuštena, pacijent treba da nastavi sa sledećom dozom u redovno preporučeno vreme. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Prelaz sa antagonistama vitamina K (VKA) na lek Xarelto*

Prilikom prelaska pacijenata sa VKA na lek Xarelto vrednosti INR (*International Normalized Ratio*) mogu biti lažno povećane nakon uzimanja leka. INR nije validan za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xarelto i stoga ga ne treba koristiti (videti odeljak 4.5).

#### *Prelaz sa leka Xarelto na antagoniste vitamina K (VKA)*

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaza sa leka Xarelto na VKA. Tokom svakog prelaza na alternativni antikoagulant treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da Xarelto može doprineti povišenom INR.

Ako pacijenti prelaze sa leka Xarelto na VKA, oba leka treba davati istovremeno dok INR ne dostigne  $\geq 2,0$ . Tokom prvih dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno testiranjem INR. Dok su pacijenti i na leku Xarelto i na VKA, INR treba meriti posle ne manje od 24 sata nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze leka Xarelto. Kada se primena leka Xarelto prekine, INR merenje se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti odeljke 4.5 i 5.2).

#### *Prelaz sa parenteralnim antikoagulanasa na lek Xarelto*

Za pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, treba prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primenu leka Xarelto 0 do 2 sata pre termina za sledeću primenu parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina (LMWH)) po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

#### *Prelaz sa leka Xarelto na parenteralne antikoagulanse*

Prvu dozu parenteralnog antikoagulanasa treba dati u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka Xarelto.

### Specifične grupe pacijenata

#### *Insuficijencija bubrega*

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane, stoga kod ovih pacijenata lek Xarelto treba pažljivo koristiti. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- Nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata sa blagom (klirens kreatinina 50-80 mL/min) ili umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) (videti odeljak 5.2).

#### *Insuficijencija jetre*

Lek Xarelto je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre povaznim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* B i C (videti odeljke 4.3 i 5.2).

#### *Starija populacija*

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Rizik od krvarenja raste sa godinama starosti (videti odeljak 4.4).

#### *Telesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Pol*

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto kod dece uzrasta 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Stoga se primena leka Xarelto ne preporučuje kod dece uzrasta ispod 18 godina.

### Način primene

Lek Xarelto je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete leka Xarelto 2,5 mg se mogu uzimati uz obroke ili nezavisno od obroka (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Xarelto može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre oralne primene leka.

Usitnjena tableta leka takođe može biti primenjena kroz gastičnu cev, posle potvrde da je cev postavljena pravilno. Usitnjena tableta treba da bude primenjena sa malom količinom vode kroz gastičnu cev, posle čega cev treba isprati vodom. (videti odeljak 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezije ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od većeg krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, pristupstvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lekova, na primer nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.) oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran, eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim uslovima prelaska sa ili na drugu antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera. (videti odeljak 4.5)

Lečenje akutnog koronarnog sindroma udruženo sa primenom antiagregacione terapije kod pacijenata koji su ranije imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA, *transient ischaemic attack*) (videti odeljak 4.4).

Istovremena terapija BKA/BPA acetilsalicilnom kiselinom, kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana (videti odeljak 4.4).

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* B i C (videti odeljak 5.2).

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

U terapiji akutnog koronarnog sindroma, efikasnost i bezbednost leka Xarelto 2,5 mg je ispitana u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima: samo ASK ili ASK uz primenu klopidogrela / tiklopidina. Lečenje u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovima, kao što su prasugrel ili tikagrelor, nije ispitano i ne preporučuje se.

Kod pacijenata sa visokim rizikom od ishemijskih događaja sa BKA/BPA, efikasnost i bezbednost primene leka Xarelto 2,5 mg, ispitivana je samo u kombinaciji sa ASK.

Klinički nadzor u skladu sa praksom tokom uzimanja antikoagulanasa se preporučuje tokom čitave terapije.

##### Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, treba pažljivo pratiti znake krvarenja kod pacijenta koji koriste lek Xarelto. Preporučuje se oprez prilikom primene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu leka Xarelto treba obustaviti ako se pojavi ozbiljno krvarenje.

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna i genitourinarna uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom, kako uz pojedinačnu, tako i uz dvojni antiagregacionu terapiju. Stoga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo imati značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i procenu kliničke relevantnosti vidljivih krvarenja, kada se to proceni odgovarajućim.

Kako je detaljnije prikazano u daljem tekstu, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik od pojave krvarenja. Stoga primenu leka Xarelto, u kombinaciji sa dvostrukom antiagregacionom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom za nastanak krvarenja, treba proceniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotičnih događaja. Osim toga, ove pacijente treba, nakon započinjanja terapije, pažljivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8).

Kod svakog neobjašnjivog pada koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba locirati mesto krvarenja

Iako terapija rivaroksabanom ne zahteva rutinski monitoring izloženosti leku, koncentracije rivaroksabana merene kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa mogu biti od koristi u izuzetnim situacijama gde podaci o izloženosti rivaroksabanu mogu pomoći kao informacija u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju urgentnu hiruršku intervenciju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu se značajno povećati (prosečno 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika za nastanak krvarenja. Lek Xarelto treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 mL/min. Primena ovog leka se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lek Xarelto treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).

### Interakcija sa drugim lekovima

Primena leka Xarelto se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolske antimikotike za sistemsku primenu (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance su snažni inhibitori i CYP3A4 i P-gp, te stoga mogu povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi u klinički značajnom stepenu (u proseku 2,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika za nastanak krvarenja (videti odeljak 4.5).

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline (ASA), inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora preuzimanja noradrenalina (SNRI)

Kod pacijenata sa rizikom za nastanak gastrointestinalnih ulceracija, potrebno je razmotriti uvođenje odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljak 4.5).

Pacijenti koji su na terapiji lekom Xarelto i ASK, ili lekom Xarelto i ASK u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom, konkomitantnu NSAIL terapiju mogu da prime samo ako korist od terapije prevazilazi rizik za nastanak krvarenja.

### Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i drugi antikoagulansi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijentima koji imaju povećan rizik od krvarenja kao što su:

- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja;
- teška nekontrolisana arterijska hipertenzija;
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija i krvarenja (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularna retinopatija;
- bronhiektazije ili prethodno pulmonalno krvarenje.

Treba ga primenjivati uz oprez kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i BKA/BPA:

- starijih od 75 godina, ako se istovremeno primenjuje samo sa ASK ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom. Odnos koristi i rizika treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno.
- sa manjom telesnom masom (< 60 kg), ako se istovremeno primenjuje samo sa ASK ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom.

### Pacijenti sa veštačkim srčanim zaliscima

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto nije ispitivana kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima; stoga nema podataka koji bi podržali da Xarelto obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Xarelto se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

### Pacijenti koji su imali moždani udar i/ili TIA

#### *Pacijenti sa AKS*

Lek Xarelto, 2,5 mg, je kontraindikovano za terapiju akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata koji su imali moždani udar ili TIA (videti odeljak 4.3). Mali broj pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji

su ranije imali moždani udar ili TIA su ispitivani u studiji, ali su ograničeni podaci o efikasnosti ukazali da ovi pacijenti nisu imali koristi od lečenja.

#### *Pacijenti sa BKA/BPA*

Pacijenti sa BKA/BPA sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom, ili ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom u toku prethodnih mesec dana nisu ispitivani. (videti odeljak 4.3).

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija pacijenti lečeni antitrombotičkim sredstvima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera ili lekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne, ili spinalne punkcije. Kod ovih pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Pre neuraksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprotekcije. Nema kliničkog iskustva sa primenom leka Xarelto 2,5 mg istovremeno sa ASA ili kombinacijom ASA i klopidogrel ili tiklodipin u ovim situacijama.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili ukljanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana nizak. Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato.

Primenu lekova koji pripadaju grupi inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti, kao što je navedeno u uputstvima za propisivače koje daje proizvođač.

#### Preporuke za doziranje pre i posle invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lekom Xarelto 2,5 mg treba prekinuti najmanje 12 sati pre intervencije, ukoliko je to moguće i na osnovu kliničke procene lekara. Ukoliko pacijent treba da se podvrgne elektivnoj hirurškoj intervenciji, a antiagregaciono dejstvo nije poželjno, primenu inhibitora agregacije trombocita treba obustaviti prema uputstvu za propisivanje leka datom od strane proizvođača. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećani rizik za nastanak krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Terapiju lekom Xarelto treba ponovo započeti što pre nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane lekara (videti odeljak 5.2).

#### Starija populacija

Sa starošću može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Dermatološke reakcije

U toku post-marketingškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson sindrom*/Toksična epidermalna nekroliza i *DRESS sindrom* povezane sa primenom rivaroksabana. (videti odeljak 4.8) Pacijenti su izgleda u najvećem riziku na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početna reakcija se javlja tokom prvih nedelja terapije. Primenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi ozbiljnog kožnog osipa (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i kod kog se javljaju plikovi), ili bilo kog drugog simptoma preosetljivosti povezanog sa mukoznim lezijama.

### Informacije o pomoćnim supstancama

Lek Xarelto sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno), odnosno ritonavrirom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta / 2,5 puta srednju PIK vrednost rivaroksabana, a 1,7 puta / 1,6 puta srednju  $C_{max}$  vrednost rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Stoga se lek Xarelto se ne preporučuje pacijentima koji se istovremeno leče azolnim antimikoticima za sistemsku primenu kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitorima HIV proteaze. Ove aktivne supstance snažni su inhibitori kako CYP3A4, tako i P-gp transportera (videti poglavlje 4.4).

Očekuje se da aktivne supstance koje snažno inhibiraju samo jedan od puteva eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 ili P-gp transportera, u manjoj meri povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg, dva puta dnevno), na primer, za koji se smatra da je snažan inhibitor CYP3A4 i umereni inhibitor P-gp transportera, povećavao je srednju PIK vrednost rivaroksabana 1,5 puta, a  $C_{max}$  rivaroksabana 1,4 puta. Interakcija sa klaritromicinom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (za pacijente sa insuficijencijom bubrega pogledajte odeljak 4.4).

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećavao je srednju PIK i  $C_{max}$  vrednost rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega blagog intenziteta, primena leka eritromicin (u dozi od 500mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje PIK vrednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta  $C_{max}$  vrednosti rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje PIK vrednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti  $C_{max}$  od 1,6 u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega. (videti odeljak 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umereno inhibira CYP3A4, povećao je srednju PIK vrednost 1,4 puta i srednji  $C_{max}$  1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa insuficijencijom buibrega pogledajte odeljak 4.4).

S obzirom na ograničene dostupne kliničke podatke za dronedaron, istovremenu primenu sa rivaroksabanom treba izbegavati.

#### Antikoagulansi

Nakon istovremene primene enoksaparina (40 mg, jedna doza) sa rivaroksabanom (10 mg, jedna doza) zapažen je aditivni anti-faktor Xa efekat, bez bilo kakvog dodatnog uticaja na testove koagulacije (PT, aPTT). Enoksaparin nije uticao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno leče sa bilo kojim drugim antikoagulansom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nije primećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja posle istovremene primene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca, farmakodinamski odgovor može biti više izražen.

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je rivaroksaban primenjen u kombinaciji sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (početna doza od 300 mg, a zatim doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju sa rivaroksabanom (15 mg), ali je u jednoj podgrupi pacijenata primećen relevantan porast vremena krvarenja koji nije korelirao sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko se pacijent istovremeno leči NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

### SSRI/SNRI

Kao i kod drugih antikoagulanasa, postoji mogućnost da su pacijenti izloženi većem riziku od krvarenje kod istovremene primene rivaroksabana sa SSRI i SNRI zbog prijavljenih efekta ovih lekova na trombocite. Kod istovremene primene SSRI/SNRI i rivaroksabana u kliničkim ispitivanjima, primećena je numerički veća stopa ozbiljnih ili klinički relevantnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna u svim terapijskim grupama.

### Varfarin

Prebacivanjem pacijenata sa terapije varfarinom, antagonistom vitamina K (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produžava se protrombinsko vreme/INR (neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne INR vrednosti do 12), dok je dejstvo na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i potencijal endogenog trombina bilo aditivno.

Ukoliko je potrebno za ispitivanje farmakodinamskih dejstva rivaroksabana u periodu promene terapije, mogu se koristiti aktivnosti anti-faktora Xa, PiCT i Heptest jer varfarin nije imao uticaja na njih. Četvrtog dana nakon poslednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo dejstvo rivaroksabana.

Ukoliko je potrebno za ispitivanje farmakodinamskih dejstava varfarina u periodu promene terapije, INR merenje se moglo koristiti za  $C_{\text{trough}}$  rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

### Induktori CYP3A4

Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, za približno 50% smanjivala je srednju PIK vrednost rivaroksabana, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion) može takođe smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Zbog toga, istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbegavati, osim ukoliko pacijent nije pod stalnim praćenjem zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboze.

### Interakcije sa drugim lekovima

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni rivaroksabana sa midazolomom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter) ili atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor protonске pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do indukcije niti do inhibicije bilo kog važnijeg izoenzima CYP, kao što je CYP3A4.

Nije bilo klinički značajnih interakcija sa sastojcima hrane (videti odeljak 4.2).

### Laboratorijski parametri

Uticaj na parametre koagulacije (npr. PT, aPTT, HepTest) je očekivan na osnovu mehanizma delovanja rivaroksabana (videti odeljak 5.1).



## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto nisu ustanovljeni kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, svojstvenog rizika od krvarenja i podataka o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, lek Xarelto je kontraindikovano za primenu tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju da zatrudne tokom lečenja rivaroksabanom.

### Dojenje

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto nisu ustanovljeni kod dojilja. Podaci dobijeni na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mleko. Stoga je lek Xarelto kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauzu u terapiji.

### Plodnost

Kod ljudi nisu sprovedene posebne studije koje bi procenile uticaj rivaroksabana na plodnost. U jednoj studiji koja je ispitivala uticaj na plodnost kod mužijaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (videti odeljak 5.3).

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Xarelto ima mali uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremeno) i vrtoglavice (učestalost: često) su prijavljene (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se jave ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost rivaroksabana je procenjena u trinaest studija Faze III, u koje je uključeno 53103 pacijenta koji su primali rivaroksaban (videti Tabelu 1).

### **Tabela 1: Broj ispitanih pacijenata, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije u studijama faze III**

<b>Indikacija</b>	<b>Broj pacijenata*</b>	<b>Ukupna dnevna doza</b>	<b>Maksimalno trajanje terapije</b>
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Terapija TDV, PE i prevenција njihovih recidiva	6790	1.-21. Dan: 30 mg 22. dan i dalje: 20 mg Posle najmanje 6 meseci: 10mg ili 20mg	21 mesec
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevenција aterotrombotičnih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10225	5 mg ili 10 mg primenjeno ili samo uz acetilsalicilnu kiselinu ili uz acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel ili tiklopidin	31 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	18244	5 mg primenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu ili samo Xarelto 10 mg	47 meseci

\*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bile krvarenja ( videti odeljak 4.4. i “Opis odabranih neželjenih dejstava“) (Tabela 2). Najčešće prijavljena krvarenja su bila epistaksa (4,5 %) i hemoragije u gastrointestinalnom traktu (3,8 %).

**Tabela 2: Stope krvarenja\* i anemija kod pacijenata koji su primali rivaroksaban u završenim studijama faze III**

<b>Indikacija</b>	<b>Krvarenje</b>	<b>Anemija</b>
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenta podvrgnutih elektivnoj ili operaciji za mene kuka ili kolena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevenција venske tromboembolije kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija TDV, PE i prevenција recidiva	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom	28 na 100 pacijent -godina	2,5 na 100 pacijent- godina

Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata posle AKS	22 na 100 pacijent- godina	1,4 na 100 pacijent- godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent - godina	0,15 na 100 pacijent godina**

\* Prikupljeni su, zabeleženi i procenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima sa rivaroksabanom.

\*\* U COMPASS ispitivanju je incidenca anemije niska, zbog selektivnog načina prikupljanja neželjenih događaja.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija za Xarelto je prikazana u Tabeli 2 prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način:

Veoma često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Retko:  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$

Veoma retko:  $< 1/10000$

Nepoznato: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

**Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata uključenih u studije faze III i tokom postmarketinškog praćenja\***

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza(uključujući povećan broj trombocita) <sup>A</sup> trombocitopenija			
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>				
	Alergijske reakcije, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
Vrtoglavica, glavobolja,	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
<b>Poremećaji oka</b>				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				
<b>Kardiološki poremećaji</b>				
	Tahikardija			
<b>Vaskularni poremećaji</b>				
Hipotenzija, hematomi				
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
Epistaksa, hemoptizija				
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Krvarenje desni, krvarenje gastrointestinalnog trakta (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija <sup>A</sup> , dijareja, povraćanje <sup>A</sup>	Suva usta			
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				
Povećane vrednosti transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi <sup>A</sup> , povećana vrednost GGT <sup>A</sup>	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog porasta vrednosti ALT-a), holeastaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Pruritus (uključujući neuobičajene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ehimoza, kutano i subkutano krvarenje	Urtikarija		<i>Stevens-Johnson sindrom/Toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom</i>	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				
Bol u ekstremitetima <sup>A</sup>	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>				
Krvarenje urogenitalnog trakta (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), Insuficijencija bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi) <sup>A</sup>				Insuficijencija bubrega /akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>				
Groznica <sup>A</sup> , periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost),	Lokalizovan edem <sup>A</sup>		
<b>Ispitivanja</b>				
	Povećana vrednost LDH <sup>A</sup> , povećana vrednost lipaze <sup>A</sup> , povećana vrednost amilaze <sup>A</sup> ,			
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>				

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>		Vaskularna pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena

B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina

C: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotičkih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije)

\* Primenjen je unapred određeni selektivni pristup u prikupljanju prijave neželjenih događaja. Budući da se incidenca neželjenih reakcija nije povećala i da nije utvrđeno nikakva nova neželjena reakcija, podaci ispitivanja COMPASS nisu bili uključeni u izračunavanje učestalosti neželjenih reakcija u ovoj tabeli.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena leka Xarelto može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili primetnog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i ozbiljnost (uključujući fatalni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak „4.9 Postupak u slučaju krvarenja”). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni relevantnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom ozbiljnom arterijskom hipertenzijom i/ili na istovremenoj terapiji koja utiče na hemostazu (videti „Rizik od krvarenja u odeljku” 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pectoris.

Kod primene leka Xarelto prijavljene su poznate komplikacije nakon ozbiljnog krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom evaluacije stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja do 600 mg bez komplikacija usled krvarenja ili drugih neželjenih reakcija. Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili višim.

Nema specifičnog antidota koji bi antagonizovao farmakodinamske efekte rivaroksabana.

Treba razmotriti mogućnost primene aktivnog (medicinskog) uglja u cilju smanjenja resorpcije prekomerne doze rivaroksabana.

### Postupak u slučaju krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija krvarenja, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati (videti odeljak 5.2). Postupak treba prilagoditi svakom pacijentu individualno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod ozbiljne epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku suportivnu terapiju, primenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore pomenutim merama, treba razmotriti primenu specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kod pojedinaca koji primaju rivaroksaban trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primenom ovih proizvoda. Preporuka se takođe zasniva na ograničenim nekliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od poboljšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savetovanje sa hematologom (videti odeljak 5.1).

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustava kod pacijenata koji primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskih hemostatika (dezmopresin) kod pacijenata koji primaju rivaroksaban. Zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); direktni inhibitori faktora Xa

**ATC šifra:** B01AF01

#### Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je visoko selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživošću nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskade koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

#### Farmakodinamski efekti

Kod ljudi, primećena je dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (*Prothrombin Time* - PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR (*International Normalized Ratio*) kalibrisan i validiran za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse.

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 i.j./kg) dva različita tipa PCC-a, PCC sa 3 faktora

(faktori II, IX i X) i PCC-a sa 4 faktora (Faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je snizio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundi unutar 30 minuta, u poređenju sa sniženjem od približno 3,5 sekundi koje je zapaženo kod PCC sa 4 faktora. Suprotno tome, PCC sa 3 faktora je imao veći i brži celokupni efekat na reverziju promena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora. (videti odeljak 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (*Activated Partial Thromboplastin Time* - aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, nivo rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### AKS

Kliničko ispitivanje leka Xarelto dizajnirano je tako da se pokaže efikasnost ovog leka u prevenciji kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (MI) ili moždanog udara kod osoba sa nedavnim AKS (infarkt miokarda sa ST-elevacijom [STEMI], infarkt miokarda bez ST-elevacije [NSTEMI] ili nestabilna angina pectoris [UA]). U dvostruko slepom pivotalnom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, ukupno 15526 pacijenata bilo je randomizovano u odnosu 1:1:1 u jednu od tri terapijske grupe: lek Xarelto 2,5 mg primenjen oralno dva puta dnevno, 5 mg primenjeno oralno dva puta dnevno ili placebo dva puta dnevno uz istovremenu primenu samo ASK ili ASK u kombinaciji sa jednim tienopiridinom (klopidogrel ili tiklopidin). Pacijenti sa AKS mlađi od 55 godina morali su imati ili dijabetes melitus ili prethodni MI. Srednje vreme trajanja terapije je bilo 13 meseci, a ukupna dužina lečenja je bila skoro 3 godine. 93,2% pacijenata su istovremeno primali ASK uz terapiju tienopiridinima, a 6,8% su bili na terapiji samo sa ASK. Među pacijentima koji su primali dvojni antiagregacionu terapiju, 98,8% je primalo klopidogrel, 0,9% su primali tiklopidin, a 0,3% pacijenata je primalo prasugrel. Pacijenti su primili prvu dozu leka Xarelto u periodu od najmanje 24 sata pa do 7 dana od dana prijema u bolnicu (srednja vrednost 4,7 dana), odnosno što je moguće ranije, a nakon stabilizacije događaja AKS, uključujući i procedure revaskularizacije i period kada normalno treba obustaviti parenteralnu antikoagulacionu terapiju.

Oba režima doziranja rivaroksabana, 2,5 mg dva puta dnevno i 5 mg dva puta dnevno, uz standardnu antiagregacionu zaštitu, bila su efikasna u daljem snižavanju incidence KV događaja. Režim doziranja od 2,5 mg dva puta dnevno je smanjio mortalitet, i pružio dokaz da niža doza ima niži rizik za nastanak krvarenja, stoga se doza rivaroksabana od 2,5 mg dva puta dnevno, istovremeno primenjenog samo sa ASK ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom, preporučuje za prevenciju aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata nakon AKS sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera.

U odnosu na placebo, lek Xarelto značajno smanjuje primarni kompozitni ishod od KV smrti, infarkta miokarda (MI) ili moždanog udara. Korist se ispoljava rano u vidu smanjenja KV smrti i MI i ima konstantan efekat tokom celog perioda primene terapije (videti tabelu 4 i grafikon 1). Takođe, i prvi sekundarni ishod (svi uzroci smrti, MI ili moždani udar) je značajno smanjen. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno značajno smanjenje incidence tromboze stenta u poređenju sa placebom (videti tabelu 4). Incidenca za glavni bezbednosni ishod (ne-CABG TIMI značajni događaji krvarenja) bila je viša kod pacijenata koji su primali lek Xarelto nego kod pacijenata koji su primali placebo (videti tabelu 6). Međutim, incidenca za lek Xarelto i placebo je bila izjednačena za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenziju koja zahteva terapiju intravenskim inotropnim agensima i hiruršku intervenciju za zaustavljanje krvarenja koje je u toku.

U tabeli 5 su prikazani rezultati efikasnosti kod pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Rezultati bezbednosti primene leka su u ovoj podgrupi pacijenata podvrgnutih PCI bili uporedivi sa ukupnim rezultatima bezbednosti primene.

Pacijenti sa povišenim vrednostima biomarkera (troponin ili CK-MB) i bez prethodnog moždanog udara/TIA činili su 80% populacije pacijenata u studiji. Rezultati za ovu populaciju pacijenata su takođe u skladu sa rezultatima ukupne efikasnosti i bezbednosti primene.

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti u ispitivanju faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Populacija u studiji	Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom <sup>a)</sup>	
Primenjena doza	Lek Xarelto 2,5 mg, dva puta dnevno, N=5114 n (%) Hazard Ratio koeficijent hazardnosti(95 % CI) p-vrednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, MI ili moždani udar	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Svi uzroci smrti, MI ili moždani udar	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Svi uzroci smrti	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Moždani udar	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboza stenta	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planiranih za terapiju (analiza ukupne grupe pacijenata planiranih za terapiju tromboze stenta)

b) u odnosu na placebo; *Log-rank* p-vrednost

\* statistički superiorno

\*\*nominalno značajno

**Tabela 5: Rezultati efikasnosti u ispitivanju faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 kod pacijenata podvrgnutih PCI**

Populacija u studiji	Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom i podvrgnuti su PCI <sup>a)</sup>	
Primenjena doza	Lek Xarelto 2,5 mg, dva puta dnevno, N=3.114 n (%) koeficijent hazardnosti (95 % CI) p-vrednost <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, MI ili moždani udar	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Svi uzroci smrti	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)



Populacija u studiji	Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom i podvrgnuti su PCI <sup>a)</sup>	
Primenjena doza	Lek Xarelto 2,5 mg, dva puta dnevno, N=3.114 n (%) koeficijent hazardnosti (95 % CI) p- vrednost <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
MI	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Moždani udar	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboza stenta	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planiranih za terapiju (analiza ukupne grupe pacijenata planiranih za terapiju tromboze stenta)

b) u odnosu na placebo; *Log-rank* p-vrednost

\*\* nominalno značajno

**Tabela 6: Rezultati bezbednosti u ispitivanju faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

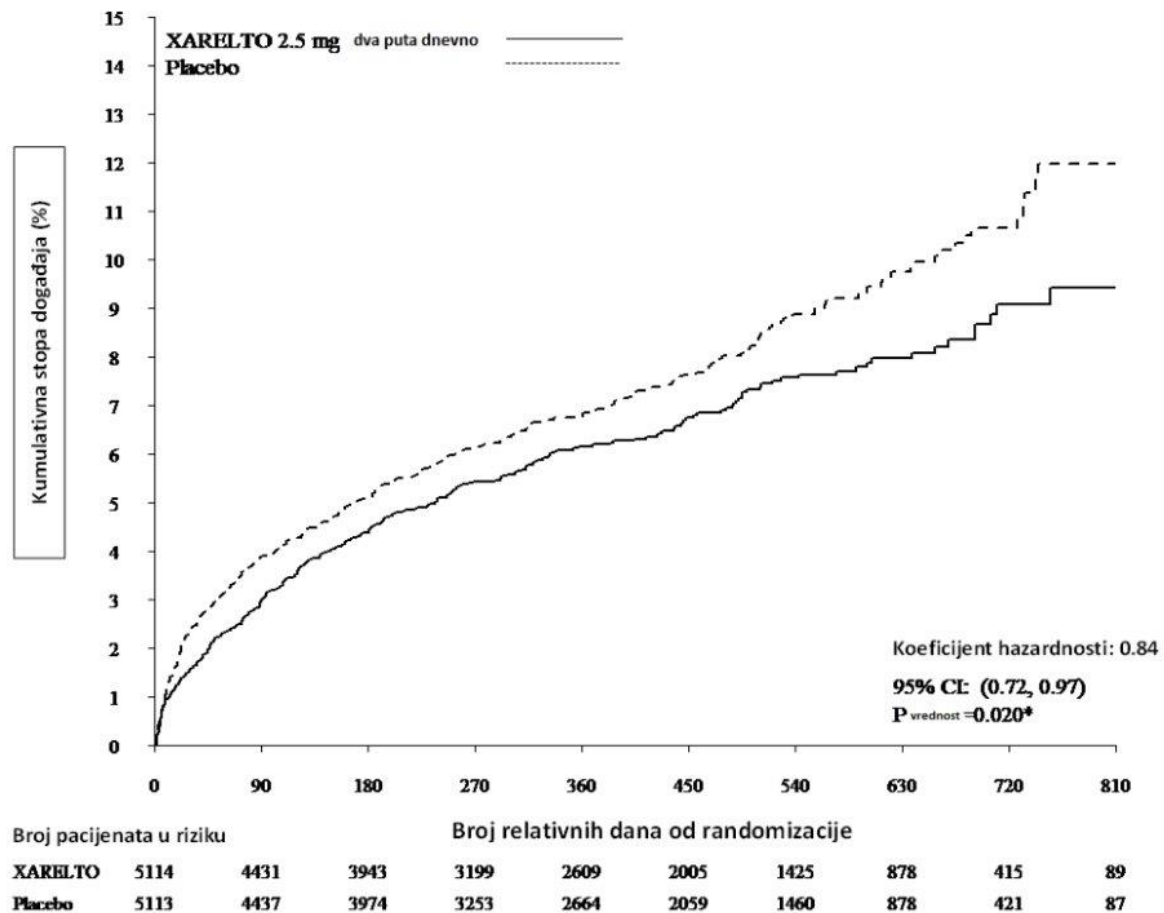
Populacija u studiji	Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom <sup>a)</sup>	
Primenjena doza	Lek Xarelto 2,5 mg, dva puta dnevno, N=5115 n (%) koeficijent hazardnosti (95 % CI) p- vrednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5125 n (%)
Ne-CABG TIMI veće krvarenje	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Događaji krvarenja sa fatalnim ishodom	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomatska intrakranijalna hemoragija	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija koja zahteva terapiju intravenskim inotropnim agensima	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Hirurška intervencija za zaustavljanje krvarenja koje je u toku	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi tokom perioda od 48 sati	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populacija u kojoj je ispitivana bezbednost, na terapiji

b) u odnosu na placebo; *Log-rank* p-vrednost

\*statistički značajno

**Grafikon 1: Vreme proteklo do prve pojave primarnog ishoda efikasnosti (KV smrt, MI ili moždani udar)**



### BKA/BPA

Ispitivanje faze III pod nazivom COMPASS (27 395 pacijenata, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je efikasnost i bezbednost leka Xarelto u prevenciji kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara kod pacijenata sa BKA ili simptomatskom BPA s visokim rizikom od ishemijskih događaja. Pacijenti su praćeni tokom medijane od 23 meseca, a maksimalno 3,9 godina.

Ispitanici kod kojih nije bila neophodna kontinuirana terapija inhibitorima protonske pumpe su randomizovani u grupu koja je primala pantoprazol i grupu koja je primala placebo. Svi pacijenti su nakon toga randomizovani u odnosu 1:1:1 u grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno, zatim grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno i grupu koja je primala samo ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno i njima odgovarajuće grupe koje su primale placebo.

Pacijenati sa BKA imali su višesudovnu bolest i/ili prethodni infarkt miokarda. Zahtev za uključivanje u ispitivanje je takođe bio i da pacijenti ispod 65 godina starosti imaju aterosklerozom zahvaćena najmanje dva krvna suda ili još najmanje dva dodatna faktora rizika za kardiovaskularnu bolest.

Pacijenti sa BPA-a imali su prethodne intervencije kao što je bajpas hirurgija ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputaciju ekstremiteta ili stopala zbog bolesti arterija ili intermitentne klaudikacije sa odnosom krvnog pritiska na gležnju i nadlaktici < 0,90 i/ili značajnu stenozu periferne arterije ili prethodnu revaskularizaciju karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije  $\geq 50\%$ .

Kriterijumi za isključivanje obuhvatali su potrebu za dvojnomo antitrombocitnom terapijom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije ASK ili oralnom antikoagulacionom terapijom i pacijente sa visokim rizikom od krvarenja ili srčanom slabošću sa e젝cijskom frakcijom <30% ili kategorije III ili IV prema

NYHA (eng. *New York Heart Association*) klasifikaciji, ili bilo kakvim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom u prethodnih mesec dana ili hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Lek Xarelto u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi do 100 mg jednom dnevno bio je superioran u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno, u pogledu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (videti tabelu 7 i grafikon 2).

Primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja prema modifikovanim kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) bio je značajno povećan kod pacijenata lečenih lekom Xarelto u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno u poređenju sa pacijentima koji su primali ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno. (videti tabelu 8).

U pogledu primarnog ishoda efikasnosti, zapažena korist terapije lekom Xarelto u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno u poređenju sa primenom samo ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno imala je odnos rizika 0,89 (95%, CI 0,7-1,1) kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina (incidenca: 6,3% nasuprot 7,0%), odnos rizika 0,70 (95% CI 0,6-0,8) kod pacijenata starosti  $< 75$  godina (3,6% nasuprot 5,0%). Za ozbiljno krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH-a zapaženo povećanje rizika bilo je odnos rizika 2,12 (95% CI 1,5-3,0) kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina (5,2% nasuprot 2,5%) i odnos rizika 1,53 (95% CI 1,2-1,9) kod pacijenata starosti  $< 75$  godina (2,6% nasuprot 1,7%).

**Tabela 7: Rezultati efikasnosti u ispitivanju faze III-COMPASS**

Ispitivana populacija	Pacijenti sa BKA/BPA <sup>a)</sup>					
	Xarelto 2,5 mg dva puta dnevno uz ASK 100mg jednom dnevno N=9152		ASK 100 mg jednom dnevno N=9126		Odnos rizika (95% CI)	p-vrednost <sup>b)</sup>
	Pacijenti s događajima	KM%	Pacijenti s događajima	KM%		
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p=0,00004 *
moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p=0,00006
infarkt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	P=0,14458
kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	P=0,02053
Smrtnost svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

a) analiza grupe pacijenata planirane za lečenje, primarne analize

b) u odnosu na ASK 100 mg; Log-Rank p-vrednost

\*Smanjenje primarnog ishoda efikasnosti bilo je statistički superiorno.

CI: interval pouzdanosti; KM%: Kaplan-Meierova procena rizika kumulativne incidence rizika izračunatog nakon 900 dana

**Tabela 8: Rezultati bezbednosti primene iz istpitivanja faze III COMPASS**

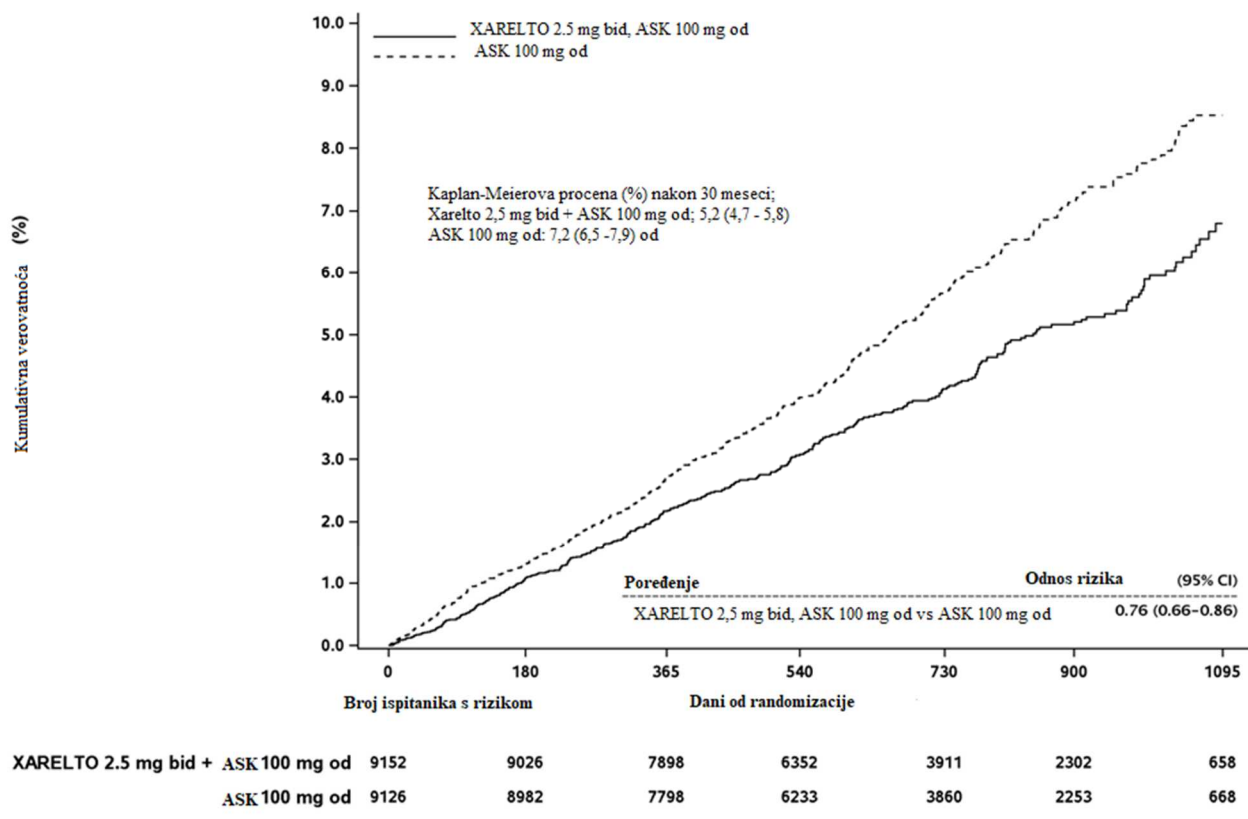
Ispitivana populacija	Pacijenti sa BKA/BPA <sup>a)</sup>		
	Xarelto 2,5 mg dva puta dnevno uz ASK 100mg jednom dnevno N=9152 N (kum. rizik %)	ASK 100 mg jednom dnevno N=9126 N (kum. rizik %)	Odnos rizika (95 % CI)  p-vrednost <sup>b)</sup>
Veliko krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p<0,00001
- Krvarenje sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p=0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritičnom organu (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p=0,19679
- Krvarenje na mestu hirurškog zahvata koje je zahtevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p=0,65119
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p<0,00001
- Uz noćenje u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p<0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p=0,04983
Ozbiljno gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p<0,00001
Ozbiljno intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,59858

a) analiza grupe pacijenata planirane za lečenje, primarne analize

b) u odnosu na ASK 100 mg; Log-Rank p-vrednost

CI: interval pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidence (Kaplan-Meierova procena) nakon 30 meseci; ISTH: međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

**Slika 2: Vreme do prve pojave primarnog ishoda efikasnosti (moždani udar, infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) u ispitivanju COMPASS**



Bid: dva puta dnevno; od: jednom dnevno; CI: interval pouzdanosti

### Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Xarelto u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji tromboembolijskih događaja. Evropska agencija za lekove je odobrila izostavljanje podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Xarelto u svim podgrupama pedijatrijske populacije za prevenciju tromboembolijskih događaja. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatriji.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom ( $C_{max}$ ) koja se postiže 2-4 časa posle unosa tablete.

Resorpcija rivaroksabana nakon oralne primene je skoro potpuna, a oralna biorasploživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - prazan stomak/posle jela. Unošenje leka sa hranom ne remeti PIK ili  $C_{max}$  rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban tablete od 2,5 mg i 10 mg mogu se uzeti uz obrok ili nezavisno od obroka.

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg, jednom dnevno. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, sa smanjenom biorasploživošću i smanjenjem brzine resorpcije kako doza raste. Ovo je više izraženo kada se lek unosi pre jela, nego posle jela. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je srednje izražena sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u opsegu od 30% do 40%.

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% u srednjoj PIK vrednosti, odnosno  $C_{max}$  vrednosti je uočeno u poređenju tablete i rivaroksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga, primenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i dejstvu rivaroksabana.

Vrednosti parametara bioraspoloživosti (PIK i  $C_{max}$ ) bile su uporedive prilikom primene 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomešana sa kašom od jabuke, ili suspendovanog u vodi i uzetog pomoću gastrične sonde, nakon čega je unet tečni obrok, u odnosu na vrednosti dobijene prilikom primene cele tablete. Oslanjajući se na dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se verovatno mogu primeniti i na niže doze rivaroksabana.

#### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je visoko i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je srednje veličine, sa  $V_{SS}$  od približno 50 litara.

#### Biotransformacija i eliminacija

Približno 2/3 unete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše putem bubrega, a polovina putem fecesa. Preostala 1/3 unete doze leka izlučuje se direktno preko bubrega, u neizmenjenom aktivnom obliku koji se može naći u urinu, pretežno kao posledica tubularne ekskrecije.

Rivaroksaban se metaboliše preko CYP3A4, CYP2J2 i CYP-nezavisnih mehanizama. Oksidativna razgradnja morfolinonskog dela molekula i hidroliza amidnih veza predstavljaju glavne puteve biotransformacije. Prema rezultatima *in vitro* studija, rivaroksaban je supstrat za transportne proteine P-gp (*P-glycoprotein*) i Bcrp (*Breast cancer resistance protein*).

Neizmenjeni rivaroksaban je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez prisustva drugih glavnih ili aktivnih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od približno 10 L/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Posle intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi 4,5 časova. Nakon oralne primene, eliminacija zavisi od brzine resorpcije leka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 časova kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 časova kod starijih.

#### Posebne grupe pacijenata

##### *Pol*

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola.

##### *Starija populacija*

Kod starijih pacijenata, koncentracije u plazmi su veće nego kod mlađih, sa PIK vrednostima koje su povećane približno 1,5 puta, pre svega zbog smanjenja (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno bilo kakvo prilagođavanje doze.

##### *Različite kategorije prema telesnoj masi*

Ekstremne vrednosti telesne mase (<50 kg ili >120 kg) imaju mali uticaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavanje doze.

##### *Međuetničke razlike*

Nema klinički značajnih etničkih razlika između pacijenata belaca, osoba crne rase (Afroamerikanci), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

##### *Insuficijencija jetre*

Pacijenti sa cirozom i blagom insuficijencijom jetre (klasifikovana kao *Child Pugh A*) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u proseku, porast PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je skoro u rasponu vrednosti za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom i srednje teškom insuficijencijom (klasifikovana kao *Child Pugh B*), srednja vrednost PIK-a rivaroksabana značajno je bila povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrednostima kod zdravih dobrovoljaca. PIK slobodne frakcije leka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, bila je manja i renalna eliminacija rivaroksabana, slično kao kod pacijenata sa srednje teškom insuficijencijom bubrega. Nema podataka za pacijente sa teškom insuficijencijom jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa srednje teškom insuficijencijom jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; PT je slično povećan za faktor 2,1. Pacijenti sa

umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osjetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posledicu strmiji PK/PD odnos između koncentracije i PT.

Lek Xarelto je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* B i C (videti odeljak 4.3).

#### Insuficijencija bubrega

Ekspozicija rivaroksabanu rasla je u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagom (klirens kreatinina 50-80 mL/min), srednje teškom (klirens kreatinina 30-49 mL/min) i teškom (klirens kreatinina 15-29 mL/min) insuficijencijom bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (PIK) bile su povećane 1,4; 1,5 odnosno 1,6 puta. Odgovarajući porast farmakodinamskog odgovora bio je više izražen. Kod osoba sa blagom, srednje teškom i teškom insuficijencijom bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 odnosno 2,0 u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3; 2,2 odnosno 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

Ne očekuje se da se rivaroksaban gubi pri dijalizi zbog toga što se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme.

Ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata čiji je klirens kreatinina < 15 mL/min. Lek Xarelto se primenjuje uz mere opreza kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 15-29 mL/min (videti odeljak 4.4).

#### Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno u prevenciji ateroskleroza događaja u slučajevima AKS, vrednost geometrijske sredine koncentracije (90% interval pouzdanosti) 2 - 4 h i oko 12 h nakon doze (što okvirno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila redom 47 (13 - 123), odnosno 9,2 (4,4 - 18) mikrograma/L.

#### Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) posle primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje je opisan  $E_{max}$  modelom. U principu, za PT, vrednosti bolje opisuje linearni model (*linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3 - 4 s/(100 mikrograma/L). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim na zdravim ispitanicima.

#### Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Preklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu standardnih prekliničkih studija bezbednosti, studija akutne toksičnosti, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Efekte dobijeni u studijama subakutne i hronične toksičnosti uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje nivoa IgG i IgA u plazmi pri klinički značajnim nivoima ekspozicije.

Kod pacova, nije primećen uticaj ni na mušku ni na žensku plodnost. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost koja je rezultat farmakodinamskog mehanizma dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak posle implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svetle mrlje na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama leka u plazmi. U studijama pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, primećena je smanjena sposobnost preživljavanja okota u dozama koje su bile toksične za majke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza

Natrijum-laurilsulfat

Magnezijum-stearat

#### Film tablete:

Makrogol 3350

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PP/Aluminijumski blister. U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se 4 blistera sa 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O., BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04643-18-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 27.05.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.07.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2019.