SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

RIVAROX®, 10 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 20 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Okrugle, bikonveksne film tablete svetloružičaste boje, sa utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena (ugradnji veštačkog kuka ili kolena).
Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (videti odeljak 4.4 za informacije o primeni kod hemodinamski nestabllnih pacijenata sa PE).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena

Preporučena doza rivaroksabana je 10 mg uzeta oralnim putem, jednom dnevno. Prvu dozu treba primeniti 6-10 sati posle hirurške intervencije, pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Trajanje terapije zavisi od individualnog rizika pacijenta od pojave venske tromboembolije, što je uslovljeno vrstom ortopedske hirurške intervencije.

- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kuka, preporučuje se da terapija traje 5 nedelja.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kolena, preporučuje se da terapija traje 2 nedelje.

Propuštenu dozu leka RIVAROX pacijent treba smesta da nadoknadi, a zatim da od sledećeg dana nastavi sa uzimanjem jedne doze leka dnevno, kao i pre.

Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE
Preporučena doza za početnu terapiju akutne TDV ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje, nakon čega sledi 20 mg jednom dnevno za nastavak terapije i prevenciju rekurentne TDV i PE.
Kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 meseca), treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su izazvane većim prolaznim faktorom rizika (npr. nedavna velika operacija ili trauma).

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:
- provocirane TDV ili PE, koja nije provocirana većim prolaznim faktorima rizika,
- neprovocirane TDV ili PE ili
- pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg jednom dnevno (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci).
Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20 mg jednom dnevno razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti kod kojih se, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvila rekurentna TDV ili PE.
Trajanje terapije i odabir doze treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno nakon pažljive procene odnosa koristi od lečenja i rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

	Vremenski period	Doziranje	Ukupna dnevna doza
Lečenje i prevencija rekurentne TDV i PE	1.-21. dan	15 mg dva puta dnevno	30 mg
	od 22.dana nadalje	20 mg jednom dnevno	20 mg
Prevencija rekurentne TDV i PE	Nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci	10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno	10 mg ili 20 mg

Ako se propusti doza tokom faze terapije sa 15 mg dva puta dnevno (1. – 21. dan), pacijent treba odmah da uzme lek RIVAROX da bi obezbedio količinu od 30 mg leka RIVAROX dnevno. U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.
Ako se propusti doza tokom faze terapije kada lek treba da se koristi jednom dnevno, pacijent treba odmah da uzme lek RIVAROX i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne sme se uzimati dupla doza tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists, VKA) na terapiiu lekom RIVAROX
Pacijenti koji su na terapiji TDV, PE i prevenciji rekurencije, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom RIVAROX treba da započnu kada je vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. international normalized ratio, INR) ≤ 2,5.
Prilikom prelaska pacijenta sa VKA na lek RIVAROX, INR vrednosti će nakon unosa leka RIVAROX biti lažno povećane. INR nije validan za merenje antikoagulantne aktivnosti leka RIVAROX i stoga se ne sme koristiti (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapiie lekom RIVAROX na terapiiu antagonistima vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaza sa leka RIVAROX na VKA. Tokom svakog prelaska na drugi antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek RIVAROX može doprineti povećanom INR.
Ako pacijenti prelaze sa leka RIVAROX na VKA, oba leka treba davati istovremeno dok INR ne dostigne ≥ 2,0. Tokom prva dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno testiranjem INR. Dok su pacijenti i na leku RIVAROX i VKA, INR treba meriti posle ne manje od 24 sata nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze leka RIVAROX. Kada se primena leka RIVAROX prekine, INR merenje se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti

odeljke 4.5 i 5.2).

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulanasima na terapiju lekom RIVAROX
Za pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, mora se prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primenu leka RIVAROX od 0 do 2 sata pre termina za sledeću primenu parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH)) po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prelazak sa terapije lekom RIVAROX na terapiju parenteralnim antikoagulansima
Potrebno je prekinuti uzimanje leka RIVAROX i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka RIVAROX.

Posebne grupe pacijenata
Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane, stoga kod ovih pacijenata lek RIVAROX treba pažljivo koristiti. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).
- za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena, nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) (videti odeljak 5.2).
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE, nije potrebno menjati preporučenu dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) (videti odeljak 5.2).
Kod pacijenata sa umerenim (30-49 ml/min) ili teškim (15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega:
pacijente treba lečiti sa 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Posle toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno, ukoliko se proceni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).
Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.

Oštećenje funkcije jetre
Lek RIVAROX je kontraindikovan kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom jetre, *Child Pugh* stadijuma B i C (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).
Telesna masa
Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle pacijente (videti odeljak 5.2).
Pol
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka RIVAROX 10 mg tablete kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. U skladu sa tim, ne preporučuje se primena leka kod dece uzrasta ispod 18 godina.

Način primene
Za oralnu upotrebu.
Tablete leka RIVAROX 10 mg mogu se uzimati uz obroke ili nezavisno od obroka (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Usitnjavanje tableta
Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka RIVAROX može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre primene leka.
Usitnjena tableta može se dati i kroz želudačnu sondu (videti odeljke 5.2 i 6.6).

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, za koje se smatra da predstavlja značajan rizik od ozbiljnog krvarenja. To može uključivati postojeće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, pristustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hirušku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije.
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 otvorenim centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5)
Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh stadijuma B i C (videti odeljak 5.2).

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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 RIVAROX. Preporučuje se oprez prilikom primene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu leka RIVAROX treba obustaviti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (videti odeljak 4.9).
U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, genitourinarna uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa VKA terapijom. Zbog toga 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 krvarenja. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma hemoragijskih komplikacija i anemija po započinjanju terapije (videti odeljak 4.8.). Kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban za prevenciju venske tromboembolije (VTE) posle elektivnog hirurškog zahvata kolena ili kuka, to se može postići redovnim pregledima pacijenata, temeljnom kontrolom drenaže hirurške rane i povremenim merenjem koncentracije hemoglobina.
Kod svakog neobjašnjivog smanjenja koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba potražiti 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 znanje o izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju urgentnu hirušku intervenciju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu se značajno povećati (u proseku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Rivaroksaban 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).

Rivaroksaban treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ukoliko oni istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa drugim lekovima
Primena rivaroksabana se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primenu (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-gp, te zbog toga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od 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 (ASK) i inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Kod pacijenata sa rizikom pojave gastrointestinalnih ulceracija može se razmotriti primena odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljak 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja
Kao i drugi antitrombotički lekovi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijenatima koji imaju povećan rizik od krvarenja kao što su pacijenti sa:

- kongenitalnim ili stečenim poremećajima krvarenja;
- teškom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom;
- drugim gastrointestinalnim bolestima bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija i krvarenja (npr. zapaljenjska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularnom retinopatijom;
- bronhiektazijama ili pulmonalnim krvarenjem u anamnezi.

Pacijenti sa kancerom
Pacijenti sa malignim oboljenjima mogu istovremeno imati povećan rizik od krvarenja i tromboze.
Kod pacijenata sa aktivnim kancerom, korist od primene antitrombotičke terapije treba pažljivo proceniti u odnosu na rizik od krvarenja, kod svakog pacijenta pojedinačno u zavisnosti od lokalizacije tumora, primenjene antineoplastične terapije i stadijuma bolesti.
Tumori lokalizovani u gastrointestinalnom ili urogenitalnom traktu povezani su sa povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom.
Kod pacijenata sa malignim neoplazmama koji imaju visok rizik od krvarenja, primena rivaroksabana je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa veštačkim srčanim zaliscima
Rivaroksaban se ne sme primenjivati za profilaksu tromboze kod pacijenata koji su nedavno bili podvrgnuti intervenciji transkateterske zamene aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement* TAVR) Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nije ispitivana kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima; zbog toga nema podataka koji bi podržali da rivaroksaban obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija rivaroksabanom se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom
Primena lekova iz grupe direktno delujućih oralnih antikoagulanasa (DOAC) uključujući rivaroksaban, se ne preporučuje kod pacijenata sa trombozom u anamnezi kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom. Ovo se naročito odnosi na pacijente sa trostrukim pozitivnim nalazom (pozitivni na lupus antikoagulantno antitelo, antikardiolipinsko antitelo i anti-beta 2-glikoprotein I antitelo), kod kojih primena lekova iz grupe DOAC može biti povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja, u odnosu na primenu antagonista vitamina K.

Hirurška intervencija zbog preloma kuka
Primena rivaroksabana nije ispitivana u interventnim kliničkim ispitivanjima u kojima bi bila utvrđena efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj intervenciji nakon preloma kuka.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahteva trombolizu ili pulmonalnu

embolektomiju
Primena rivaroksabana se ne preporučuje kao druga terapijska opcija nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj embolektomiji, jer bezbednost i efikasnost rivaroksabana nije potvrđena u ovim kliničkim situacijama.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija
Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija pacijenti lečeni antitrombotičkim lekovima 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 istovremene primene 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 tromboprofilakse.
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 slab (videti odeljak 5.2).
Mora proći najmanje 18 sati posle poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana.
Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 sata.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije koje nisu elektivna hirurška intervencija zamene kuka ili kolena
Ako je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapija rivaroksabanom u odzi od 10 mg se mora prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, ukoliko je to moguće i na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, potrebno je proceniti povećan rizik od krvarenja s obzirom na hitnost zahvata.

Primenu rivaroksabana treba ponovo započeti nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema proceni nadležnog lekara (videti odeljak 5.2).

Starija populacija
Sa povećanjem godina starosti može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljak 5.2).

Dermatološke reakcije
U toku post-marketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) povezane sa primenom rivaroksabana (videti odeljak 4.8). Pacijenti su izgleda u najvećem riziku na početku terapije: u najvećem broju slučajeva reakcija se javlja tokom prvih nedelja terapije. Primenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog osipa na koži (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i/ili kod kog se javljaju plikovi), ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti povezanog sa mukoznim lezijama.

Informacije o pomoćnim supstancama
Lek RIVAROX sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju 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 ritonavirom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta / 2,5 puta srednju AUC vrednost rivaroksabana, a 1,7 puta / 1,6 puta srednju vrednost Cmax rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Zbog toga se primena rivaroksabana ne preporučuje pacijentima

koji su istovremeno na terapiji 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 odeljak 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 umeren inhibitor P-gp transportera, povećavao je srednju AUC vrednost rivaroksabana 1,5 puta, a Cmax 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 oštećenjem funkcije bubrega videti odeljak 4.4).
Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećavao je srednju AUC i Cmax 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 blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta Cmax vrednosti rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti Cmax od 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritriomicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega. (videti odeljak 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji se smatra umerenim inhibitorom CYP3A4, povećao je srednju AUC vrednost 1,4 puta i srednju Cmax vrednost 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega videti 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, pojedinačna doza) sa rivaroksabanom (10 mg, pojedinačna 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 izraženiji.

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

Klopidogrel (udarna 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 relevantno produženje vremena krvarenja koje nije koreliralo sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji sa 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 ili SNRI zbog prijavljenih efekata 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
Prelazak pacijenata sa terapije antagonistima vitamina K, varfarinom (INR 2,0 do 3,0) na terapiju rivaroksabanom (20 mg) ili sa terapije rivaroksabanom (20 mg) na terapiju varfarinom (INR 2,0 do 3,0) produžava protrombinsko vreme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (pojedinačne INR vrednosti do 12 se mogu uočiti), dok je uticaj na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bio aditivan.
Za ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda prelaska, mogu se koristiti aktivnost anti-faktora Xa, PiCT i Heptest jer varfarin nije imao uticaj na njih. Četvrtog dana nakon poslednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo uticaj rivaroksabana.
Za ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda prelaska, merenje INR se može koristiti za C_{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 AUC vrednost rivaroksabana, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamskih efekata.
Istovremena primena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion (*Hypericum perforatum*)) 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 ostalim lekovima
Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni rivaroksabana sa midazolamom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter) ili atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe).
Rivaroksaban ne dovodi do indukcije niti do inhibicije bilo kog važnijeg izoenzima CYP, kao što je CYP3A4.
Nije bilo kliničkih značajnih interakcija sa hranom (videti odeljak 4.2).

Laboratorijski parametri
Parametri koagulacije (npr. PT, aPTT, HepTest) menjaju se, kako se i očekuje, zbog mehanizma delovanja rivaroksabana (videti odeljak 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljeni kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, rizika od krvarenja i podataka o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, primena rivaroksabana je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).
Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja rivaroksabanom.

Dojenje
Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljene kod dojilja. Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mleko. Zbog toga, primena rivaroksabana je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

Plodnost
Nisu sprovedene specifične studije sa rivaroksabanom kod ljudi kako bi se procenili uticaji na plodnost. U studiji o uticaju na plodnost kod mužjaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Rivaroksaban 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 pivotalnih studija faze III (videti Tabelu 1).
Ukupno je uključeno 69608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze II i dve studije faze III koji su bili izloženi rivaroksabanu.

Tabela 1: Broj pacijenata u studijama, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije u studijama faze III kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Terapija TDV, PE i prevencija njihovih recidiva	6790	1.-21. Dan: 30 mg Od 22. dana i dalje: 20 mg Posle najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Terapija VTE i prevencija ponovne pojave VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece mlađe od 18 godina nakon uvođenja standardne antikoagulantne terapije	329	Doza određena prema telesnoj masi, kako bi se postigla izloženost kao kod odraslih osoba koji su u lečenju TDV primali 20 mg rivaroksabana jednom dnevnom.	12 meseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotičkih 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
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću	18244	5 mg primenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu ili samo rivaroksaban u dozi od 10 mg	47 meseci

perifernih arterija (BPA)	3256**	5 mg primenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu	42 meseca

*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana
** Podaci iz studije VOYAGER PAD
Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bile krvarenja (videti odeljak 4.4. i "Opis odbranih neželjenih reakcija " u nastavku) (Tabela 2). Najčešće prijavljena krvarenja su bila epistaksa (4,5%) i krvarenje u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

Tabela 2: Stope krvarenja* i anemije kod pacijenata koji su primali rivaroksaban u završenim studijama faze III kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevencija venske tromboembolije kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija TDV, PE i prevencija recidiva	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Terapija VTE i prevencija recidiva VTE kod terminske novorođenčadi rođene u terminu i dece mlađe od 18 godina, nakon započinjanja standardne antikoagualantne terapije	39,5% pacijenata	4,6% pacijenata
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent -godina	2,5 na 100 pacijent- godina
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata posle akutnog koronarnog sindroma (AKS)	22 na 100 pacijent-godina	1,4 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent-godina	0,15 na 100 pacijent godina**
	8,38 na 100 pacijent-godina #	0,74 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.
*** Primenjen je selektivni pristup prikupljanju neželjenih događaja
# Podaci iz studije VOYAGER PAD.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Učestalost neželjenjih reakcija prijavljenih tokom upotrebe rivaroksabana kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata je prikazana u Tabeli 3 u nastavku prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način:

Veoma često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 do < 1/10)
Povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100)
Retko (≥ 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 odraslih pacijenata uključenih u studije faze III ili tokom postmarketinškog praćenja* kao i u dve studije faze II i dve studiji faze III kod pedijatrijskih pacijenata

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza(uključujući povećan broj trombocita)[A] trombocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema				
	Alergijske reakcije, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja,	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				
Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptizija			Eozinofilna pneumonija	
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], dijareja, povraćanje[A]	Suva usta			

Hepatobilijarni poremećaji				
Povećane vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi[A], povećana vrednost GGT[A]	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT) holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		*Stevens-Johnson*-ov sindrom/ Toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje iz urogenitalnog trakta (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi)				Insuficijencija bubrega /akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana sa primenom antikoagulanasa
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				

Povišena telesna temperatura (groznica)[A], periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovan edem[A]		
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH[A], povećana vrednost lipaze[A] , povećana vrednost amilaze[A]			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane[A]		Vaskularna pseudoaneurizma[C]		

A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji 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 prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Incidencija neželjenih reakcija se nije povećala i nakon analize ovih studija nisu identifikovane nove neželjene reakcije na lek.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena rivaroksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, urogenitalno uključujući neuobičajeno 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 odgovarajućim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom 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 pektoris.
Kod primene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije nakon težeg krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije ili nefropatije povezana sa antikoagulansima. 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja dozom do 1960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se uočilo krvarenje ili druge neželjene reakcije (videti odeljak „Postupak lečenja u slučaju krvarenja“ u nastavku) Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat zasićenja bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.
Dostupan je specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa).
Treba razmotriti mogućnost primene aktivnog (medicinskog) uglja u cilju smanjenja resorpcije prekomerne doze rivaroksabana.

Postupak lečenja 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 lečenja treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod teške epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku suportivnu terapiju, primenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili sveže smrznuta plazma, u zavisnosti od prisustva pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.
Ako se krvarenje ne može kontrolisati prethodno pomenutim merama, treba razmotriti primenu specifičnog reverznog sredstva inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, poput koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primenom ovih proizvoda kod pacijenata koji primaju rivaroksaban. Preporuka se takođe zasniva na ograničenim pretkliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od poboljšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju obilnih krvarenja potrebno je razmotriti savetovanje sa hematologom (videti odeljak 5.1).
Ne očekuje se da protaminsulfat 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 faktor Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (engl. *Prothrombin Time*, PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r vrednost iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR kalibrisan i validiran za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse. Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama, 5/95 percentila PT vrednosti (Neoplastin), 2-4 sata posle uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta), obuhvata raspon od 13 do 25 s (početne vrednosti pre hirurške intervencije iznose 12- 15 s).
U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/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 smanjio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundi unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem 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 (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, a PTT) 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, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene zgloba kuka ili kolena

Klinički program ispitivanja rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji venske tromboembolije (VTE), tj. proksimalne i distalne tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama donjih ekstremiteta. Više od 9500 pacijenata (7050 sa ugradnjom veštačkog kuka i 2531 sa ugradnjom veštačkog kolena) ispitivano je u randomizovanim kontrolisanim dvostruko-slepim studijama faze III (RECORD program).

Terapija rivaroksabanom (10 mg, jednom dnevno, prva doza primenjena najmanje 6 časova posle hirurške intervencije), poređena je sa terapijom enoksaparinom (40 mg, jednom dnevno, prva doza primenjena 12 sati pre hirurške intervencije).
U sve tri studije faze III (videti Tabelu 4), rivaroksaban je značajno smanjivao učestalost svih VTE događaja, ukupno (bilo koja venografski dokazana ili simptomatska TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod) i učestalost glavnih VTE događaja (proksimalna TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod usled VTE), kao unapred određenih primarnih i sekundarnih parametara efikasnosti. Osim toga, u sve tri studije, učestalost simptomatske VTE (simptomatska TDV, PE bez smrtnog ishoda, smrtni ishod usled VTE) bila je manja kod pacijenata lečenih rivaroksabanom u poređenju sa pacijentima koji su dobijali enoksaparin.
Glavni parametar bezbednosti, učestalost obilnih krvarenja, bila je slična kod pacijenata koji su lečeni rivaroksabanom u dozi od 10 mg u poređenju sa onima koji su dobijali enoksaparin u dozi od 40 mg.

Tabela 4: Rezultati ispitivanja efikasnosti i bezbednosti u kliničkim studijama faze III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Ispitivana populacija	4541 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kuka			2509 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kuka			2531 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kolena		
Terapijska doza i trajanje terapije posle intervencije	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno, 35 ± 4 dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno, 35 ± 4 dana	p	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno, 35 ± dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno, 12 dana	p	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno 12 ± 2 dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno 12 dana	p

Svi VTE događaji	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Glavni VTE događaji	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomatski VTE događaji	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Ozbiljna krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Analiza objedinjenih rezultata studija faze III potvrdila je rezultate dobijene u pojedinačnim studijama u odnosu na smanjenje svih VTE događaja, glavnih VTE događaja i simptomatskih VTE događaja sa rivaroksabanom u dozi od 10 mg, jednom dnevno, u poređenju sa enoksaparinom u dozi od 40 mg, jednom dnevno.
Kao dodatak programu RECORD studije faze III, sprovedena je postmarketinška, neintervencijska, otvorena, kohortna studija (XAMOS) nakon stavljanja leka u promet, na 17413 pacijenata koji su bili podvrgnuti velikim ortopedskim hirurškim intervencijama kuka ili kolena, koja je poredila rivaroksaban sa drugim farmakološkim tromboprofilakticima (standard u terapiji) pri uobičajenim uslovima. Simptomatski VTE događaji su se javili kod 57 (0,6%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban (n=8778) i 88 (1,0%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (n=8635: HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91; populacija u kojoj je ispitivana bezbednost). Ozbiljna krvarenja su se javila kod 35 (0,4%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban i kod 29 (0,3%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (HR 1,10: 95% CI 0,67-1,80). Prema tome, rezultati su dosledni rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE
Klinički program rivaroksabana dizajniran je tako da pokaže efikasnost ovog leka u inicijalnom lečenju, nastavku terapije akutne TDV i PE i u prevenciji rekurence.
U ispitivanja je uključeno preko 12800 pacijenata u četiri randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (Einstein DVT, Einstein PE , Einstein Extension i Einstein Choice), a dodatno je sprovedena i unapred definisana zbirna analiza Einstein DVT i Einstein PE studija. Ukupno zbirno trajanje terapije u svim studijama je bilo do 21 mesec.
U Einstein DVT studiju uključeno je 3449 pacijenata sa akutnom TDV koji su bili na terapiji TDV i prevenciji rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskom PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 meseci, zavisno od kliničke procene ispitivača.
Tokom prve 3 nedelje terapije akutne TDV, dat je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.
U Einstein PE studiju je uključeno 4832 pacijenta sa akutnom PE koji su bili na terapiji PE i prevenciji rekurentne TDV i PE. Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.
Za inicijalnu terapiju akutne PE dat je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom tri nedelje, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.
U obe studije, Einstein DVT i Einstein PE, u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primenjenog najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K dok nije postignut PT/INR u terapijskom opsegu (≥ 2,0). Terapija je nastavljena antagonistom vitamina K prilagođene doze radi održavanja PT/INR vrednosti unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.
U Einstein Extension studiji sprovedenoj kod 1197 pacijenata sa TDV ili PE ispitivana je prevencija rekurentne TDV i PE. Dužina terapije trajala je dodatnih 6 ili 12 meseci, u zavisnosti od kliničke procene ispitivača, a kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 meseci terapije zbog venske tromboembolije. Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno je upoređen sa placebom.
U studijama Einstein DVT, PE i Extension korišćeni su isti unapred definisani primarni i sekundarni ishodi efikasnosti. Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili PE sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je definisan kao zbir rekurentnih TDV, PE bez smrtnog ishoda i mortaliteta usled svih uzroka.
U Einstein Choice studiji, kod 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE, koji su završili

6-12 meseci antikoagulantne terapije,ispitivana je prevencija PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak antikoagulacione terapije u terapijskim dozama bili su isključeni iz studije. Dužina terapije trajala je do 12 meseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i rivaroksabanom u dozi od 10 mg primenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primenjene jednom dnevno.
Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili PE sa smrtnim ishodom ili PE bez smrtnog ishoda.
U Einstein DVT studiji (videti Tabelu 5), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p < 0,0001 (test neinferiornosti); odnos rizika: 0,680 (0,443
– 1,042), p=0,076 (test superiornosti)). Unapred specifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) je prijavljena uz odnos rizika 0,67 ((95% CI: 0,47 – 0,95), nominalna p vrednost p=0,027) u korist rivaroksabana. INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosekom 60,3% vremena za prosečno trajanje terapije od 189 dana i 55,4%, 60,1%, i 62,8% vremena u grupama nameravane dužine terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između vrednosti srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (engl. *Time in Target INR Range*, TTR 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE (P=0,932 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI : 0,35 – 1,35).
Stope učestalosti za primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna), kao i sekundarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja) su bile slične za obe terapijske grupe.

Tabela 5: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz Einstein DVT studije faze III

Populacija u studiji	**3.449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena**	
Terapijska doza i dužina primene	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ili 12 meseci N=1731**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ili 12 meseci N=1718**
Simptomatska rekurentna VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomatska rekurentna PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomatska rekurentna TDV	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomatska PE i TDV	1 (0,1%)	0
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Ozbiljna krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje posle čega sledi 20 mg jednom dnevno
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlja sa terapijom VKA
* p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 2,0); odnos rizika: 0,680 (0,443 –1,042), p=0,076 (superiornost)

U Einstein PE studiji (videti Tabelu 6) rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p=0,0026 (test za neinferiornost); odnos rizika 1,123 (0,749-1,684)). Unapred specifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus ozbiljna krvarenja) zabeležena je sa odnosom rizika 0,849 ((95%CI: 0,633 – 1,139), nominalna p vrednost p=0,275). INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega prosečno 63% vremena za prosečnu dužinu terapije od 215 dana, a 57%, 62%

i 65% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između vrednosti srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE (p=0,082 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Stope incidence za primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) bile su neznatno manje u rivaroksaban terapijskoj grupi (10,3% (249/2412)) nego u enoksaparin/VKA terapijskoj grupi (11,4% (274/2405)). Incidenca sekundarnog ishoda bezbednosti (ozbiljna krvarenja) bila je manja u rivaroksaban grupi (1,1% (26/2412)) nego u enoksaparin/VKA grupi (2,2% (52/2405)) uz odnos rizika 0,493 (95%CI: 0,308 – 0,789).

Tabela 6: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz *Einstein PE* studije faze III

Populacija u studiji	**4.832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE**	
Terapijska doza i dužina primene	**Rivaroksaban[a] 3,6 ili 12 meseci N=2.419**	**Enoksaparin/VKA[b] 3,6 ili 12 meseci N=2.413**
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatska rekurentna TDV	18	17
	(0,7%)	(0,7%)
Simptomatska PE i TDV	0	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	11	7
	(0,5%)	(0,3%)
Ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Ozbiljna krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno.
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlja sa terapijom VKA.
* p < 0,0026 (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 2,0); odnos rizika: 1,123 (0,749– 1,684).

Sprovedena je unapred definisana objedinjena analiza ishoda Einstein DVT i Einstein PE studija (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz objedinjene analize Einstein TDV i Einstein PE studija faze III

Populacija u studiji	**8281 pacijent sa akutnom simptomatskom TDV ili PE**	
Terapijska doza i dužina primene	**Rivaroksaban[a] 3,6 ili 12 meseci N=4150**	**Enoksaparin/VKA[b] 3,6 ili 12 meseci N=4131**
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna TDV	32	45
	(0,8%)	(1,1%)
Simptomatska PE i TDV	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	15	13
	(0,4%)	(0,3%)

Ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Ozbiljna krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksaban u dozu od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno.
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlja sa terapijom VKA.
* p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 1,75); odnos rizika: 0,886 (0,661 –1,186)

Predefinisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus ozbiljna krvarenja) objedinjene analize zabeležila je odnos rizika 0,771 ((95%CI: 0,614 – 0,967) nominalna p vrednost p=0,0244).

U Einstein Extension studiji (videti Tabelu 8), rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja) postojala je neznačajno brojno veća stopa incidence za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) je pokazao veće stope za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

Tabela 8: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz Einstein Extension studije faze III

Populacija u studiji	**1197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije**	
Terapijska doza i dužina primene	**Rivaroksaban[a] 6 ili 12 meseci N=602**	**Placebo 6 ili 12 meseci N=594**
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna TDV	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ozbiljna krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno
* p < 0,0001 (superiornost), odnos rizika: 0,185 (0,087 – 0,393)

U Einstein Choice studiji (videti Tabelu 9) terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i rivaroksabanom u dozi od 10 mg su pokazale superiornost u pogledu primarnog ishoda efikasnosti u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg. Glavni ishod bezbednosti (izbiljna krvarenja) kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg i 10 mg jednom dnevno, je bio sličan onom kod pacijenata koji su bili na terapiji sa 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz Einstein Choice studije faze III

Populacija u studiji		**3396 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije**	
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N=1107**	**Rivaroksaban 10mg jednom dnevno N=1127**	**ASK 100mg jednom dnevno N=1131**

Trajanje terapije medijana (interkvartilni raspon)	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatska rekurentna VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatska rekurentna PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatska rekurentna TDV	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom /smrt gde se PE ne može isključiti	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemsa embolija koja nije povezana sa CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
ozbiljna krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili ozbiljna krvarenja (ukupna klinička korist)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,34 (0,20-0,59).
** p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47).
+ rivaroksaban u dozi od 20mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno).
++ rivaroksaban u dozi od 20mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominalno).

Dodatno uz faze III - EINSTEIN program, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali rekurentne VTE, ozbiljna krvarenja i smrt. Bilo je uključeno 5142 pacijenta sa akutnom TDV kako bi se ispitala bezbednost dugotrajne primene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi.
Za rivaroksaban, stopa ozbiljnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti usled svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred stratifikovana analiza procene sklonosti (engl. *propensity score)* u cilju uparivanja pacijenata prema sličnim početnim karakteristikama, ali rezidualni činioci (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođeni odnosi rizika (engl. hazard ratio) za rivaroksaban i standardnu terapiju, bili su za ozbiljna krvarenja 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za ponovljene VTE 0,91 (95% CI 0,54-1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24-1,07).
Ovi rezultati u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

U postmarketinškoj, neintervencijskoj studiji, kod više od 40000 pacijenata bez kancera u anamnezi, iz četiri zemlje, rivaroksaban je propisivan za lečenje ili prevenciju tromboze dubokih vena (TDV) i

plućne embolije (PE). Stope događaja na 100 pacijent-godina za simptomatske/klinički očigledne VTE/tromboembolijske događaje koji su zahtevali hospitalizaciju kretale su se od 0,64 (95% interval poverenja [CI] 0,40 - 0,97) u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) u Nemačkoj. Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije događalo se sa stopama na 100 pacijent-godina od 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) za ostala krvarenja.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom
Sprovedeno je randomizovano, otvoreno, multicentrično ispitivanje sa slepom procenom parametara praćenja, u kojem je poređena primena rivaroksabana u odnosu na varfarin kod pacijenata sa trombozom u anamnezi, kod kojih je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom i koji su pod povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja (pozitivnan nalaz sva tri antifosfolipidna testa: lupus antikoagulantno antitelo, antikardiolipinsko antitelo i anti-beta-2 glikoprotein I antitelo). Ispitivanje je prevremeno obustavljeno nakon uključivanja 120 pacijenata zbog povećanog broja događaja u grupi pacijenata koji su primali rivaroksaban. Srednje vreme praćenja bilo je 569 dana. 59 pacijenata je raspoređeno u grupu koja je primala dozu od 20 mg rivaroksabana (15 mg za pacijente kod kojih je klirens kreatinina CrCl <50 ml/min, a 61 pacijent je raspoređen u grupu koja je primala varfarin (INR 2,0 – 3,0). U grupi koja je primala rivaroksaban, tromboembolijski događaji su zabeleženi kod 12% pacijenata (4 ishemijska insulta i 3 infarkta miokarda). U grupi koja je primala varfarin nije bilo tromboembolijskih događaja. Obilno krvarenje je zabeleženo kod 4 pacijenta (7%) u grupi koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenta (3%) u grupi koja je primala varfarin.

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rivaroksaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (Cmax) koja se postiže 2-4 sata posle unosa tablete.
Resorpcija rivaroksabana nakon oralne primene je skoro potpuna, a oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - natašte/posle obroka. Unošenje leka sa hranom ne utiče na vrednosti AUC ili Cmax 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 bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije sa povećanjem doze. Ovo je više izraženo kada se lek unosi natašte nego posle obroka. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je srednje izražena, sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u opsegu od 30% do 40%, osim na dan hirurške intervencije i sledećeg dana, kada je varijabilnost izloženosti leku velika (70%).
Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% u srednjoj AUC vrednosti, odnosno Cmax vrednosti je uočeno u poređenju tablete i rivoraksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivoraksaban 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 smanjenom dejstvu rivaroksabana.
Vrednosti parametara bioraspoloživosti (AUC i Cmax) bile su uporedive prilikom primene doze od 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 manje doze rivaroksabana.

Distribucija
Stepen vezivanja za proteine plazme kod ljudi je veliki i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je umeren, sa VSS 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 aktivne renalne sekrecije.

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 (engl. *P-glycoprotein*) i Bcrp (engl. *Breast cancer resistance protein*).

Neizmenjeni oblik rivaroksabana je najznačajnije jedinjenje u humanoj plazmi, bez prisustva drugih glavnih ili aktivnih cirkulišućih 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 sata.

Nakon oralne primene eliminacija postaje ograničena brzinom resorpcije leka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

Posebne populacije

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 srednjim AUC 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.

Oštećenje funkcije jetre

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

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; PT je slično povećan za faktor 2,1. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posledicu strmiji PK/PD odnos između koncentracije i PT.

Rivaroksaban je kontraindikovan 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).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost rivaroksabanu se povećala u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) bile su povećane 1,4; 1,5 odnosno 1,6 puta. Odgovarajuće

povećanje farmakodinamskog odgovora bilo je izraženije. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije 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 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.
Ne očekuje se da se rivaroksaban uklanja 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. Rivaroksaban 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 rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u prevenciji VTE, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval pouzdanosti) 2 - 4 sata, odnosno oko 24 sata nakon primene doze (što okvirno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja), iznosila je 101 (7-273), odnosno 14 (4-51) mikrograma/l.

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos
Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (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 se opisuje Emax modelom. U principu, za PT, vrednosti bolje opisuje linearni model (engl. *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 kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata, na početne vrednosti faktora Xa i PT uticala je hirurška intervencija, što je dovelo do razlike u nagibu odnosa koncentracija-PT između vrednosti na dan posle operacije i vrednosti u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija
Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina bezbednost i efikasnost nisu ustanovljene u indikaciji primarne prevenciie VTE.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu standardnih pretkliničkih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti i juvenilne toksičnosti.
Efekti dobijeni u studijama toksičnosti ponovljene doze uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi pri klinički značajnim vrednostima izloženosti.
Kod pacova nije primećen uticaj plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama pokazuju 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 prenatalnog 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 film tablete:
Celuloza, mikrokristalna (tip 101)
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza (E5) 2910
Natrijum-laurilsulfat

Kroskarmeloza- natrijum
Magnezijum-stearat

Film obloga tablete:
Hipromeloza+Makrogol (hipromeloza 2910, makrogol 400, makrogol 8000)
Titan-dioksid (E171)
Gvožđje(III) -oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

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

Kartonska kutija sadrži 10 film tableta koje se nalaze u neprovidnom, belom ili sivom PVC/PVDC-Alu blisteru.

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

Usitnjavanje tableta
Tablete rivaroksabana se mogu usitniti i suspendovati u 50 ml vode i primeniti preko nazogastrične sonde ili gastrične sonde za hranjenje nakon potvrde da je sonda postavljena u želudac. Nakon toga, sondu treba isprati vodom. Pošto resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja aktivne supstance, treba izbegavati davanje rivaroksabana distalno od želuca, jer to može dovesti do smanjene resorpcije, a time i do smanjenja izloženosti aktivnoj supstanci. Enteralno hranjenje nije potrebno odmah nakon primene tablete od 10 mg.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000901517 2026

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

Datum prve dozvole: 13.08.2021.

Datum obnove dozvole: 21.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.