# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

## 1. IME LEKA

RIVAROX®, 15 mg, film tablete
RIVAROX ®, 20 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*RIVAROX, 15 mg, film tableta*

Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 20 mg laktoze, monohidrata.

*RIVAROX, 20 mg, film tableta*

Jedna film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 20 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*RIVAROX, 15 mg, film tableta*

Okrugle, bikonveksne film tablete crvene boje, sa utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani.

*RIVAROX, 20 mg, film tableta*

Okrugle, bikonveksne film tablete tamnocrvene boje, sa utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

*Odrasli*

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti ≥ 75 godina, *diabetes mellitus*-a, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada (engl. *transient ischaemic attack*, TIA).

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 nestabilnih pacijenata sa PE).

*Pedijatrijska populacija*

Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina i telesne mase veće od 30 kg, nakon najmanje 5 dana inicijalnog lečenja parenteralnim antikoagulansom.

**4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje
*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih*
Preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je takođe i preporučena maksimalna doza.

Terapiju rivaroksabanom treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da je korist u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije veća u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).
Ako se propusti doza, pacijent treba smesta da uzme rivaroksaban i da nastavi narednog dana sa korišćenjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne treba uzimati duplu dozu leka tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

*Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih*
Preporučena doza za početnu terapiju akutne TDV ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje, nakon čega sledi doza od 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 hirurška intervencija ili trauma).
Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- pacijenata sa provociranom TDV ili PE, koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- pacijenata sa neprovociranom TDV ili PE ili
- pacijenata sa rekurentnom TDV ili PE u anamnezi.

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 od 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 koji su se, uprkos produženoj prevenciji dozom od 10 mg jednom dnevno, razvile rekurentnu TDV ili PE.

Trajanje terapije i izbor doze treba da budu individualni, posle pažljive procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

| | Vremenski period | Doziranje | Ukupna dnevna doza |
|---|---|---|---|
| Terapija 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. dana), pacijent treba odmah da uzme rivaroksaban da bi obezbedio količinu od 30 mg rivaroksabana 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 se lek uzima jednom dnevno, pacijent treba odmah da uzme rivaroksaban 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.

*Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata*

Terapiju rivaroksabanom kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina potrebno je početi nakon najmanje 5 dana početnog lečenja parenteralnim antikoagulansom (videti odeljak 5.1).

Doza za decu i adolescente izračunava se na osnovu telesne mase:

- Telesna masa od 30 kg do 50 kg: preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Telesna masa od 50 kg ili više: preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Za pacijente telesne mase manje od 30 kg videti Sažetak karakteristika leka koji sadrži rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju, dostupnog na tržištu..

Potrebno je redovno pratiti telesnu masu deteta i revidirati dozu. Tako će se osigurati održavanje terapijske doze. Prilagođavanje doze treba uraditi samo na osnovu promena telesne mase.

Kod dece i adolescenata potrebno je primenjivati terapiju najmanje 3 meseca. Lečenje se može produžiti do 12 meseci kada je to klinički potrebno. Kod primene u pedijatrijskoj populaciji, nema dostupnih podataka o smanjenju doze nakon 6 meseci lečenja. Potrebno je proceniti odnos koristi i rizika kod svakog pacijenta pojedinačno posle 3 meseca kontinuirane terapije, uzimajući u obzir rizik od rekurentne tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja.

Ako se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je pre moguće, ali samo u toku istog dana. Ako to nije moguće, potrebno je da pacijent preskoči dozu i nastavi sa uzimanjem sledeće doze kako je propisano. Pacijent ne sme uzeti dve doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

*Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists, VKA) na terapiju lekom RIVAROX*

- Prevencija moždanog udara i sistemskog embolizma:
  Terapija antagonistima vitamina K (VKA) mora se prekinuti i lečenje lekom RIVAROX započeti kada je međunarodni normalizovani odnos (engl. *International Normalised Ratio,* INR) ≤ 3,0.
- Terapija tromboze dubokih vena, plućne embolije i prevencija rekurence kod odraslih i terapija VTE i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata:
  Mora se prekinuti lečenje antagonistima vitamina K i započeti lečenje rivaroksabanom kada je INR ≤ 2,5.

Prilikom prelaska pacijenta sa terapije VKA na terapiju rivaroksabanom, INR vrednosti će nakon unosa rivaroksabana biti lažno povećane. INR nije validan parametar za merenje antikoagulantne aktivnosti rivaroksabana i zbog toga se ne sme koristiti (videti odeljak 4.5).

*Prelazak sa terapije rivaroksabanom na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)*

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaska sa terapije lekom RIVAROX na terapiju VKA. Tokom svakog prelaza na drugi odgovarajući antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da rivaroksaban može doprineti povećanju vrednosti INR.

Kod pacijenata koji prelaze sa terapije rivaroksabanom na terapiju VKA, oba leka treba davati istovremeno dok vrednost INR ne dostigne vrednost ≥ 2,0. Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA u zavisnosti od određene vrednosti INR. Dok pacijenti istovremeno primaju i rivaroksaban i VKA, INR ne treba meriti ranije od 24 sata nakon prethodne doze, ali treba pre sledeće doze rivaroksabana. Nakon što se primena rivaroksabana prekine, vrednost INR se može pouzdano izmeriti najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Deca koja prelaze sa terapije rivaroksabanom na terapiju VKA, treba da nastave da uzimaju rivaroksaban 48 sati nakon prve doze VKA. Nakon dva dana istovremene primene, vrednost INR treba odrediti pre sledeće planirane doze rivaroksabana. Istovremenu primenu oba leka treba nastaviti dok INR ne dostigne vrednost ≥ 2,0. Nakon što se primena rivaroksabana prekine, vrednost INR se može pouzdano izmeriti 24 sata nakon poslednje unete doze (videti prethodni tekst i odeljak 4.5).

*Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju rivaroksabanom*

Za odralse i pedijatrijske pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, mora se prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primena rivaroksabana 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 rivaroksabanom na terapiju parenteralnim antikoagulansima*

Potrebno je prekinuti uzimanje rivaroksabana i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu rivaroksabana.

Posebne grupe pacijenata

*Oštećenje funkcije bubrega*

Odrasli:

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povećane. Zbog toga kod ovih pacijenata rivaroksaban treba pažljivo koristiti. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega primenjuju se sledeće preporuke za doziranje:

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentne TDV i PE: 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.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija:

- Kod dece i adolescenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 – 80 ml/min/1,73 $m^2$): nije potrebno prilagođavanje doze, na osnovu podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 5.2).
- Kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 $m^2$): rivaroksaban se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (videti odeljak 4.4).

*Oštećenje funkcije jetre*

Rivaroksaban 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).

Nema dostupnih kliničkih podataka za primenu leka RIVAROX kod dece i adolescenata sa oštećenjem funkcije jetre.

*Stariji pacijenti*
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

*Telesna masa*
Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle pacijente (videti odeljak 5.2).
Za pedijatrijske pacijente, doza se određuje na osnovu telesne mase.

*Pol*
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

*Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Primena rivaroksabana može da se započne, ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju. Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju rivaroksabanom treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Za sve pacijente pre izvođenja kardioverzije potrebno je potvrditi da je rivaroksaban primenjivan kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

*Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. percutaneous coronary intervention, PCI) sa ugradnjom stenta*

Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe manje doze rivaroksabana, 15 mg jednom dnevno (odnosno 10 mg rivaroksabana jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min)), dodatno uz inhibitor receptora P2Y12 najduže 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija i koji se podvrgavaju PCI sa postavljanjem stenta (videti odeljke 4.4 i 5.1).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost rivaroksabana kod dece uzrasta od 0 do < 18 godina nisu utvrđene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom. Nema dostupnih podataka. U skladu sa tim, ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim lečenja VTE i prevencije rekurentne VTE.

Način primene
*Odrasli*
Za oralnu upotrebu.
Tablete leka RIVAROX 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom (videti odeljak 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. Nakon primene usitnjene film tablete leka RIVAROX u dozi od 15 mg ili 20 mg treba odmah uneti hranu.

Usitnjena tableta može se dati i kroz želudačnu sondu (videti odeljke 5.2 i 6.6).

*Deca i adolescenti telesne mase preko 30 kg*

Za oralnu upotrebu.

Pacijenta treba posavetovati da tabletu proguta sa tečnošću. Takođe, potrebno je tabletu uzeti sa hranom (videti odeljak 5.2). Tablete je potrebno uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povrati unutar 30 minuta nakon uzimanja doze, potrebno je dati novu dozu. Međutim, ako pacijent povrati nakon što je od uzimanja doze prošlo više od 30 minuta, doza se ne sme ponovo primeniti, a sledeću dozu je potrebno uzeti prema rasporedu.

Tableta se ne sme deliti, da bi se obezbedio deo doze iz tablete.

*Usitnjavanje tableta*

Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, potrebno je primeniti rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju dostupan na tržištu.

Ako granule za oralnu suspenziju nisu odmah dostupne, a propisane su doze rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, doza se može dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke neposredno pre uzimanja i primeni oralno.
Usitnjena tableta se može dati kroz nazogastričnu ili gastričnu sondu za hranjenje (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.

Klinički značajno aktivno 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 za krvarenje, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavnu intrakranijalnu hemoragiju, poznati ezofagealni variksi ili sumnja na njih, 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 posebnim situacijama promene antikoagulantne terapije (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 standardnom antikoagulantnom praksom 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 prekinuti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (videti odeljak 4.9).

U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, urogenitalna krvarenja, 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 biti od 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 za pojavu krvarenja. Nakon započinjanja terapije, te pacijente treba pažljivo pratiti u slučaju pojave znaci i simptoma komplikacija usled krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8).

Kod svakog neobjašnjivog smanjenja koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja.

Iako terapija rivaroksabanom ne zahteva rutinsko praćenje izloženosti leku, koncentracije rivaroksabana izmerene kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa mogu biti od koristi u izuzetnim situacijama gde znanje o izloženosti rivaroksabanu može pomoći u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Podaci o primeni leka kod dece sa trombozom cerebralnih vena i sinusa, koja imaju infekciju CNS su ograničeni (videti odeljak 5.1). Pre i tokom primene rivaroksabana potrebno je pažljivo proceniti rizik od krvarenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (u proseku 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Rivaroksaban treba primenjivati sa oprezom 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 koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).

Primena rivaroksabana se ne preporučuje kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 $m^2$), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

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 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). Nema dostupnih kliničkih podataka za decu koja istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (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 inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI). Kod pacijenata sa rizikom za nastanak gastrointestinalnih ulceracija potrebno je razmotriti uvođenje odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljak 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i ostali antitrombotički lekovi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijentima koji imaju povećani 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. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest),
- vaskularnom retinopatijom,
- bronhiektazijama ili pulmonarnim 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 koristiti za profilaksu tromboze kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti intervenciji transkateterske zamene aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement,* TAVR). Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ispitane 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 (engl. *direct acting oral anticoagulants,* DOAC), uključujući rivaroksaban, se ne preporučuje kod pacijenata sa trombozom u anamnezi kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom. Ovo se naročito odnosi na pacijente sa trostruko pozitivnim nalazom (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti beta-2 glikoprotein I antitela), kod kojih primena lekova iz grupe DOAC može biti povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja, u odnosu na primenu antagonista vitamina K.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI sa ugradnjom stenta

Dostupni su klinički podaci iz intervencijske studije čiji je primarni cilj bila procena bezbednosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI sa ugradnjom stenta. Podaci o efikasnosti kod ove populacije su ograničeni (videti odeljke 4.2 i 5.1). Nema dostupnih podataka za ovakve pacijente sa moždanim udarom/tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) u anamnezi.

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 nisu potvrđene u ovim kliničkim situacijama.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti na terapiji 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 kod traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kod ovih pacijenata treba redovno 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. Nema kliničkog iskustva sa upotrebom rivaroksabana u dozi od 15 mg i 20 mg 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 uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab (videti odeljak 5.2). Međutim,

tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato i treba ga proceniti na osnovu hitnosti dijagnostičke procedure.

Na osnovu farmakokinetičkih karakteristika, od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduarlnog katetera, mora proći najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih odraslih pacijenata najmanje 18 sati, a kod starijih pacijenata najmanje 26 sati (videti odeljak 5.2). Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati do sledeće primene rivaroksabana.

Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 sata.

Nema dostupnih podataka o preporučenom periodu za postavljanje ili uklanjanje neuraksijalnog katetera kod dece koja su na terapiji rivaroksabanom. U tom slučaju treba prekinuti primenu rivaroksabana i razmotriti uvođenje kratkodelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju rivaroksabanom u dozi od 15 mg ili 20 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, ukoliko je moguće, što mora biti zasnovano na kliničkoj proceni lekara.

Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Terapiju rivaroksabanom treba ponovo započeti što pre je moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to klinička situacija to dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane 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 postmarketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži povezane sa primenom rivaroksabana, 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) (videti odeljak 4.8). Smatra se da su pacijenti u najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije: u najvećem broju slučajeva reakcija se javljala 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 sa potvrđenim dejstvom

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

Nije poznat obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji. Podaci o interakcijama navedeni u nastavku teksta dobijeni su kod odraslih i upozorenja navedena u odeljku 4.4. treba uzeti u obzir kod pedijatrijske populacije.

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 vrednost AUC rivaroksabana, a 1,7 puta/1,6 puta srednju vrednost $C_{max}$ rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata, što može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga se primena rivaroksabana 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 su snažni 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, koji se smatra snažnim inhibitorom CYP3A4 i umerenim inhibitorom P-gp transportera, povećao je srednju vrednost AUC rivaroksabana 1,5 puta, a $C_{max}$ rivaroksabana 1,4 puta. Interakcija sa klaritromicinom najverovatnije nije od kliničkog značaja za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visokorizičnih 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 vrednost AUC i $C_{max}$ rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najverovatnije nije od kliničkog značaja za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visokorizičnih pacijenata. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje vrednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i povećanja srednje vrednosti $C_{max}$ rivaroksabana 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje vrednosti AUC rivaroksabana 2,0 puta i povećanja srednje vrednosti $C_{max}$ 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa normalnom 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 vrednost AUC 1,4 puta i srednju vrednost $C_{max}$ 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije od kliničkog značaja za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visokorizičnih 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

Posle istovremene primene enoksaparina (40 mg pojedinačna doza) sa rivaroksabanom (10 mg pojedinačna doza), zapažen je aditivni anti-faktor Xa efekat, bez 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 zabeleženo 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 zabeležene 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 primećeno značajno povećanje vremena krvarenja, koje nije bilo u korelaciji 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 krvarenja prilikom istovremene primene rivaroksabana sa SSRI ili SNRI zbog prijavljenih efekata ovih lekova na trombocite. Prilikom istovremene primene SSRI/SNRI i rivaroksabana u kliničkim ispitivanjima, zabeležena je brojčano veća stopa ozbiljnih ili klinički značajnih 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) doveo je do produženja protrombinskog vremena/INR (Neoplastin) više nego aditivno (pojedinačne INR vrednosti do 12 se mogu uočiti), dok su efekti na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.

Za ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda prelaska terapije, mogu se koristiti testovi aktivnosti anti-faktora Xa, PiCT i Heptest, jer varfarin nije uticao na njihove rezultate. Četvrtog dana od poslednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo efekat rivaroksabana.

Za ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda promene terapije, merenje INR se može koristiti pri $C_{trough}$ vrednosti rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana), jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, dovela je do približno 50% smanjenja srednje vrednosti AUC rivaroksabana, sa paralelnim smanjenjem njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion *(Hypericum perforatum)*) može takođe smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Zbog toga, istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbegavati, osim kada je pacijent pod stalnim praćenjem zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboze.

Interakcije sa ostalim lekovima

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

Laboratorijski parametri

Parametri koagulacije (npr. PT, aPTT, HepTest) menjaju se očekivano, u skladu sa mehanizmom dejstva 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 dokaza o prolasku rivaroksabana 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 o prekidu dojenja ili prekidu/pauzi u terapiji.

Plodnost

Kod ljudi nisu sprovedene specifične studije sa rivaroksabanom radi procene uticaja na plodnost. U jednoj studiji nije uočen bilo kakav uticaj na plodnost mužjaka i ženki pacova (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. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremeno) i vrtoglavice (učestalost: često) (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 | Od 1. do 21. dana: 30 mg<br>Od 22. dana i dalje: 20 mg<br>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 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 perifernih arterija (BPA) | 18244 | 5 mg primenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu ili samo rivaroksaban u dozi od10 mg | 47 meseci |
| | 3256** | 5 mg primenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu | 42 meseca |

*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana.
**Podaci iz studije VOYAGER PAD.

Najčešće prijavljena neželjene dejstva kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bila krvarenja (videti

odeljak 4.4. i „Opis odabranih neželjenih reakcija" u nastavku) (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 kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata**

| Indikacija | Bilo kakvo krvarenje | Anemija |
|---|---|---|
| Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenta 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 nakon 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***# |

* U svim studijama rivaroksabana su prikupljeni, zabeleženi i procenjeni svi događaji krvarenja.
** U COMPASS studiji je učestalost 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 primene 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 kliničke 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 oka (uključujući krvarenje konjunktive) | | | | |
| **Kardiološki poremećaji** | | | | |
| | Tahikardija | | | |
| **Vaskularni poremećaji** | | | | |
| Hipotenzija, hematomi | | | | |
| **Respiratorni, torakalni i mediastinalni 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** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Povećanje vrednosti transaminaza | Oštećenje funkcije jetre, povećanje koncentracije bilirubina, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi[A], povećanje vrednosti GGT[A] | Žutica, povećanje koncentracije 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 i 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[A], periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju) | Opšte loše stanje (uključujući slabost) | Lokalizovan edem[A] | | |
| **Ispitivanja** | | | | |
| | Povećanje vrednosti LDH[A], povećanje vrednosti lipaze[A], povećanje vrednosti amilaze[A] | | | |
| **Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane[A] | | Vaskularna pseudoaneurizma[C] | | |

[A] Zabeleženo u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena.
[B] Zabeleženo u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina.
[C] Zabeleženo kao povremeno neželjeno dejstvo u prevenciji aterotrombotičkih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije).
[*] Primenjen je unapred definisan selektivni pristup u prikupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Učestalost 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 krvarenja (uključujući smrtni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu, odnosno obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „ Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). U kliničkim studijama, 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. Zbog toga, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti od značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i 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 zabeleženi su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris, kao posledica anemije.

Tokom primene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije nakon ozbiljnog krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije i nefropatije povezane sa primenom antikoagulanasa. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom procene stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Pedijatrijska populacija

*Lečenje VTE i prevencija ponovne pojave VTE*

Procena bezbednosti primene kod dece i adolescenata zasnovana je na bezbednosnim podacima dobijenim iz dve studije faze II i jedne studije faze III otvorenog dizajna sa aktivnom kontrolom, kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od rođenja do 18 godina. Bezbednosni podaci pri primeni su uopšteno bili slični između rivaroksabana i komparatora kod različitih pedijatrijskih uzrasnih grupa. Bezbednosni profil kod 412 dece i adolescenata lečenih rivaroksabanom bio je sličan bezbednosnom profilu leka kod odraslih osoba i konzistentan kod različitih uzrasnih podgrupa. Ipak, procena je ograničena malim brojem pacijenata.

Kod pedijatrijskih pacijenata, glavobolja (veoma često, 16,7%), povišena telesna temperatura (veoma često, 11,7%), epistaksa (veoma često, 11,2%), povraćanje (veoma često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povećanje koncentracije bilirubina (često, 1,5%) i povećanje koncentracije konjugovanog bilirubina (povremeno, 0,7%) su prijavljeni češće u odnosu na odrasle pacijente. U skladu sa podacima iz populacije odraslih, menoragija se javila kod 6,6% (često) adolescentkinja nakon menarhe. Trombocitopenija se javljala često (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim studijama, što je zabeleženo i u postmarketinškom praćenju kod odraslih. Neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata uglavnom su bile blage do umerene.

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

Kod odraslih 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). Podaci o predoziranju kod dece su ograničeni. Zbog ograničene resorpcije, kod odraslih se pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim očekuje efekat zasićenja, bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi. Međutim, nema dostupnih podataka o primeni supraterapijskih doza kod dece.

Specifični antidot (andeksane alfa) koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana je dostupan kod odraslih, ali njegova primena kod dece nije ustanovljena (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 sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, kako je odgovarajuće. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati kod odraslih osoba. Primenom populacionog farmakokinetičkog modela (popPK) procenjeno je da je poluvreme eliminacije kraće kod dece (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 zamrznuta plazma, u zavisnosti od 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, kliničko iskustvo sa primenom ovih proizvoda kod odraslih pacijenata i dece koji primaju rivaroksaban je veoma ograničeno. 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 nema iskustva sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom kod odraslih osoba koje primaju rivaroksaban. Ne postoji iskustvo sa primenom ovih agenasa kod dece na terapiji rivaroksabanom. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom

sistemskog hemostatika poput dezmopresina kod osoba koje primaju rivaroksaban. Ne očekuje se uklanjanje rivaroksabana dijalizom, zbog njegovog visokog stepena vezivanja za proteine plazme.

## 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 zabeleženi efekti na trombocite.

Farmakodinamski efekti

Kod ljudi je zabeležena dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (engl. p*rothrombin 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 primaju rivaroksaban za terapiju TDV i PE i prevenciju njihovih recidiva, vrednosti 5/95 percentila PT vrednosti (Neoplastin) 2 – 4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) pri primeni rivaroksabana u dozi od 15 mg dva puta dnevno bile su u rasponu od 17 do 32 sekunde, a pri primeni rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno od 15 do 30 sekundi. Pri najmanjoj koncentraciji (8 – 16 sati nakon unosa tablete), 5/95 percentila za dozu od 15 mg dva puta dnevno iznosio je od 14 do 24 sekunde, a za dozu od 20 mg jednom dnevno (18 – 30 sati nakon unosa tablete) od 13 do 20 sekundi.

Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji primaju rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, vrednosti 5/95 percentila za PT (Neoplastin) 1 – 4 sata nakon unosa tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) za dozu od 20 mg jednom dnevno su bile u rasponu od 14 do 40 sekundi, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa dozom od 15 mg jednom dnevno od 10 do 50 sekundi. Pri najmanjoj koncentraciji (u periodu od 16 do 36 sati nakon unosa tablete), 5/95 percentila kod pacijenata na terapiji sa 20 mg jednom dnevno se nalazio u rasponu od 12 do 26 sekundi, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 12 do 26 sekundi.

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjeni 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 sekundu unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem od približno 3,5 sekundi koje je zabeleženo kod PCC sa 4 faktora. Nasuprot 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. a*ctivated partial thromboplastin time,* aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, oni se ne preporučuju za procenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nije potrebna rutinska kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom u kliničkoj praksi. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

PT (neoplastin reagens), aPTT i anti-Xa test (sa kalibrisanim kvantitativnim testom) su u bliskoj

korelaciji sa koncentracijama u plazmi kod dece. Korelacija između anti-Xa i koncentracije u plazmi je linearna sa nagibom približno 1. Mogu se javiti pojedinačna odstupanja prema većim ili manjim vrednostima anti-Xa u odnosu na odgovarajuće koncentracije u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tokom kliničke primene rivaroksabana. Ipak, ukoliko je klinički indikovano, koncentracije rivaroksabana se mogu izmeriti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testom u mikrogramima/l (videti Tabelu 13 u odeljku 5.2 za opseg zapaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi kod dece). Kada se anti-Xa test primenjuje za kvantifikaciju koncentracija rivaroksabana u plazmi kod dece, mora se uzeti u obzir donja granica kvantifikacije. Nije ustanovljen prag za efikasnost ili bezbednost primene.

Klinička efikasnost i bezbednost

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom*

Klinički program za ispitivanje rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom.

U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF, je uključeno 14 264 pacijenata, koji su primali rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30 – 49 ml/min) ili varfarin titriran do ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijski opseg 2,0 do 3,0). Medijana vremena trajanja terapije je iznosila 19 meseci, a ukupno trajanje terapije je bilo do 41 meseca.

Acetilsalicilnom kiselinom je lečeno 34,9% pacijenata, a 11,4% je primalo neki od antiaritmika klase III, uključujući amjodaron.

Rivaroksaban je pokazao neinferiornost u odnosu na varfarin u primarnom kombinovanom parametru praćenja efikasnosti kod moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om. Kod pacijenata koji su bili na terapiji po protokolu, moždani udar ili sistemska embolija su se javili kod 188 pacijenata na rivaroksabanu (1,71% godišnje) i 241 pacijenta na varfarinu (2,16% godišnje) (odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) 0,79; 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval,* CI) 0,66 – 0,96; P < 0,001 za neinferiornost). Među svim randomizovanim pacijentima koji su analizirani prema principu namere lečenje (engl. *intention-to-treat,* ITT), primarni događaji su se javili kod 269 pacijenata na terapiji rivaroksabanom (2,12% godišnje) i 306 pacijenata na terapiji varfarinom (2,42% godišnje) (HR 0,88; 95% CI 0,74 – 1,03; P < 0,001 za neinferiornost; P = 0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarne parametre praćenja određene po hijerarhijskom rangu u ITT analizi su prikazani u Tabeli 4.

Među pacijentima u grupi na terapiji varfarinom, vrednosti INR-a su bile unutar terapijskog opsega (2,0 do 3,0) prosečno 55% vremena (medijana 58%; interkvartilni raspon 43 do 71). Efekat rivaroksabana se nije razlikovao u zavisnosti od vremena u terapijskom opsegu (engl. *time in target INR range,* TTR; od 2,0 – 3,0) na nivou centra, kada su centri podeljeni u kvartile jednake veličine (P = 0,74 za interakciju). U najvećem kvartilu prema TTR vrednosti centra, odnos rizika za rivaroksaban u odnosu na varfarin je bio 0,74 (95% CI 0,49 – 1,12).

Stope učestalosti za glavni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) su bile slične za obe terapijske grupe (videti Tabelu 5).

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz studije faze III ROCKET AF**

| **Populacija u studiji** | **ITT analize efikasnosti u populaciji pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom** | | |
|---|---|---|---|
| **Terapijska doza** | **Rivaroksaban 20 mg dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina)** | **Varfarin titriran do ciljne vrednosti INR-a od 2,5 (terapijski opseg 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)** | **HR (95% CI) p-vrednost, test superiornosti** |
| Moždani udar i sistemska embolija koja nije povezana sa CNS- | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88 (0,74 – 1,03) 0,117 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| om | | | |
| Moždani udar, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om i vaskularna smrt | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0,94 (0,84 – 1,05)<br>0,265 |
| Moždani udar, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om, vaskularna smrt i infarkt miokarda | 659 (5,24) | 709 (5,65) | 0,93 (0,83 – 1,03)<br>0,158 |
| Moždani udar | 253 (1,99) | 281 (2,22) | 0,90 (0,76 – 1,07)<br>0,221 |
| Sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74 (0,42 – 1,32)<br>0,308 |
| Infarkt miokarda | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91 (0,72 – 1,16)<br>0,464 |

**Tabela 5: Rezultati bezbednosti iz studije faze III ROCKET AF**

| **Populacija u studiji** | **Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom[a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Terapijska doza** | **Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega)<br>Stopa događaja (100 pacijent-godina)** | **Varfarin titriran do ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijski opseg 2,0 do 3,0)<br>Stopa događaja (100 pacijent-godina)** | **HR (95% CI)<br>p-vrednost, test superiornosti** |
| Ozbiljna krvarenja i klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna | 1475 (14,91) | 1449 (14,52) | 1,03 (0,96 – 1,11)<br>0,442 |
| Ozbiljna krvarenja | 395 (3,60) | 386 (3,45) | 1,04 (0,90 – 1,20)<br>0,576 |
| Smrt usled krvarenja[*] | 27 (0,24) | 55 (0,48) | 0,50 (0,31 – 0,79)<br>0,003 |
| Krvarenje u kritičnim organima[*] | 91 (0,82) | 133 (1,18) | 0,69 (0,53 – 0,91)<br>0,007 |
| Intrakranijalno krvarenje[*] | 55 (0,49) | 84 (0,74) | 0,67 (0,47 – 0,93)<br>0,019 |
| Smanjenje vrednosti hemoglobina[*] | 305 (2,77) | 254 (2,26) | 1,22 (1,03 – 1,44)<br>0,019 |
| Transfuzija dve ili više jedinica pakovanih eritrocita ili pune krvi[*] | 183 (1,65) | 149 (1,32) | 1,25 (1,01 – 1,55)<br>0,044 |
| Klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna | 1185 (11,80) | 1151 (11,37) | 1,04 (0,96 – 1,13)<br>0,345 |
| Mortalitet usled svih uzroka | 208 (1,87) | 250 (2,21) | 0,85 (0,70 – 1,02)<br>0,073 |

[a)]Populacija za procenu bezbednosti tokom lečenja.

[*] Nominalno statistički značajan.

Pored studije faze III ROCKET AF, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte sa jednom grupom (XANTUS) nakon stavljanja leka u promet, sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i ozbiljna krvarenja. U studiju je uključeno 6704 pacijenata sa

nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om u kliničkoj praksi. U studiji XANTUS, srednja vrednost $CHADS_2$ i HAS-BLED skora je bila 1,9, odnosno 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gde je srednja vrednost za $CHADS_2$ skor bila 3,5 dok je srednja vrednost HAS-BLED skora bila 2,8. Ozbiljna krvarenja su se javila kod 2,1 na 100 pacijent-godina. Krvarenje sa smrtnim ishodom je zabeleženo kod 0,2 na 100 pacijent-godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijent/godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om su zabeleženi kod 0,8 na 100 pacijent-godina.

Ova opažanja u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

U postamarketinškoj, neintervencijskoj studiji koja je obuhvatila više od 162 000 pacijenata iz četiri zemlje, rivaroksaban je propisivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom. Stopa događaja ishemijskog moždanog udara iznosila je 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) na 100 pacijent-godina. Krvarenja koja su dovela do hospitalizacije zabeležena su sa stopama događaja na 100 pacijent-godina od 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) za intrakranijalno krvarenje; 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) za gastrointestinalno krvarenje; 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) za urogenitalno krvarenje i 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) za ostala krvarenja.

*Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena kod 1504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije antikoagulansima) sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilju poređenja rivaroksabana sa VKA prilagođenim prema dozi (randomizacija 2:1) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Primenjene metode su uključivale TEE vođenu (sa prethodnom terapijom od 1-5 dana) ili konvencionalnu kardioverziju (sa prethodnom terapijom od najmanje tri nedelje). Glavni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) se javio kod 5 (0,5%) pacijenata na terapiji rivaroksabanom (n=978) i 5 (1,0%) pacijenata u VKA grupi (n=492; odnos rizika (engl. *risk ratio,* RR) 0,50; 95% CI 0,15 – 1,73; modifikovana ITT populacija). Glavni ishod bezbednosti (ozbiljno krvarenje) se javio kod 6 (0,6%) pacijenata na terapiji rivaroksabanom (n = 988), odnosno 4 (0,8%) pacijenta u VKA (n=499) grupi (RR 0,76; 95% CI 0,21 – 2,67; populacija za procenu bezbednosti). Ova eksplorativna studija je pokazala da su terapija rivaroksabanom i terapija antagonistima vitamina K imale uporedivu efikasnost i bezbednost kod pacijenata podvrgnutih kardioverziji.

*Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI sa ugradnjom stenta*

Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF-PCI) je sprovedena kod 2124 pacijenta sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, podvrgnutih PCI sa ugradnjom stenta zbog primarne aterosklerotske bolesti radi poređenja bezbednosti dva terapijska režima rivaroksabana i jednog režima VKA. Pacijenti su nasumično raspoređeni u odnosu 1:1:1 za celokupnu 12-mesečnu terapiju. Pacijenti sa moždanim udarom ili TIA u anamnezi su bili izuzeti iz studije.

Pacijenti u grupi 1 su primali 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (10 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30 – 49 ml/min) uz P2Y12 inhibitor. Pacijenti u grupi 2 su dobijali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojnu antitrombocitnu terapiju (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT: npr. klopidogrel 75 mg [ili drugi P2Y12 inhibitor] uz acetilsalicilnu kiselinu u maloj dozi tokom jednog, 6 ili 12 meseci, a zatim je terapiju činio rivaroksaban u dozi od 15 mg (odnosno 10 mg kod ispitanika sa klirenskom kreatinina 30 – 49 ml/min) jednom dnevno uz ASK u maloj dozi. Pacijenti u grupi 3 su dobijali prilagođenu dozu VKA uz DAPT tokom jednog, 6 ili 12 meseci, nakon čega su pacijenti prevođeni na terapiju VKA u prilagođenoj dozi uz ASK u maloj dozi.

Primarni parametar praćenja bezbednosti, klinički značajna krvarenja, se javio kod 109 (15,7%), 117 (16,6%), odnosno kod 167 (24,0%) ispitanika u grupi 1, grupi 2, odnosno grupi 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47 – 0,76; $p < 0,001$, odnosno HR 0,63; 95% CI 0,50 – 0,80; $p < 0,001$). Sekundarni parametar praćenja (zbir kardiovaskularnih događaja – KV smrt, infarkt miokarda (IM) ili moždani udar) se javio kod 41 (5,9%) ispitanika u grupi 1, 36 (5,1%) ispitanika u grupi 2 i 36 (5,2%) ispitanika u grupi 3. Oba terapijska režima rivaroksabana su pokazala značajno smanjenje klinički značajnih događaja krvarenja, u poređenju sa VKA terapijskim režimom, kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su bili podvrgnuti PCI

sa ugradnjom stenta.

Osnovni cilj PIONEER AF-PCI studije je bila procena bezbednosti. Podaci o efikasnosti (uključujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

*Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE*

Klinički program rivaroksabana je dizajniran da pokaže efikasnost ovog leka u početnom lečenju, nastavku lečenja akutne TDV i PE, kao i u prevenciji njihovog ponovnog javljanja.

U četiri randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) je uključeno preko 12800 pacijenata, 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 je uključeno 3449 pacijenata sa akutnom TDV koji su primali lek u cilju terapije TDV i prevencije 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, primenjen je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno, a potom rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.

U Einstein PE studiju uključeno je 4832 pacijenta sa akutnom PE koji su primali lek u cilju terapije PE i prevencije reukrentne TDV i PE. Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 meseci, zavisno od kliničke procene ispitivača.

Za inicijalnu terapiju akutne PE, primenjen je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom tri nedelje, a potom rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.

U obe studije, Einstein DVT i Einstein PE, u kontrolnoj grupi primenjen je terapijski režim koji je uključivao enoksaparin tokom najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K, do postizanja terapijskog opsega vrednosti PT/INR ($\geq$ 2,0). Lečenje je nastavljeno primenom antagoniste vitamina K, uz prilagođavanje doze radi održavanja vrednosti PT/INR u terapijskom opsegu od 2,0 do 3,0.

U Einstein Extension studiji sprovedenoj kod 1197 pacijenata sa TDV ili PE ispitana je prevencija rekurentne TDV i PE. Dužina terapije iznosila je dodatnih 6 ili 12 meseci, u zavisnosti od kliničke procene ispitivača, kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 meseci terapije zbog venske tromboembolije. Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno je poređen 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, PE sa smrtnim ishodom ili PE bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je definisan kao zbir rekurentne 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, je ispitano u cilju prevencije PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak antikoagulantne terapije u terapijskim dozama bili su isključeni iz studije. Trajanje terapije je bilo do 12 meseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana 351 dan). Urađeno je poređenje terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i terapije rivaroksabanom u dozi od 10 mg jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline jednom dnevno.

Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV, PE sa smrtnim ishodom ili PE bez smrtnog ishoda.

U Einstein DVT studiji (videti Tabelu 6) pokazana je neinferiornost rivaroksabana u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); HR 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test superiornosti)). Unapred stratifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus ozbiljna krvarenja) je prijavljena uz odnos rizika 0,67 ((95% CI: 0,47 – 0,95), nominalna p vrednost $p = 0,027$) u korist rivaroksabana. Vrednosti INR su bile unutar terapijskog opsega prosečno 60,3% vremena za prosečno trajanje terapije od 189 dana i prosečno 55,4%, 60,1%, odnosno

62,8% vremena u grupama planirane dužine terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U grupi koja je primala enoksaparin/VKA, nije uočena jasna povezanost između srednje vrednosti centralnog vremena unutar terapijskog opsega (engl. *Time in Target INR Range*, TTR 2,0 – 3,0) u tercilima jednake veličine i učestalosti rekurentne VTE (P = 0,932 za interakciju). U okviru tercila sa najvećom srednjom vrednošću TTR prema centru, HR za rivaroksaban u poređenju sa varfarinom je iznosio 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Stope učestalosti za primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna), kao i sekundarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja) bile su slične za obe terapijske grupe.

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

| **Populacija u studiji** | **3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena** | |
|---|---|---|
| **Terapijska doza i dužina primene** | **Rivaroksaban[a)]<br>3, 6 ili 12 meseci<br>N = 1731** | **Enoksaparin/VKA[b)]<br>3, 6 ili 12 meseci<br>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 PE nije mogla biti isključena | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Ozbiljno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Događaji ozbiljnog krvarenja | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

[a)]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje a zatim u dozi od 20 mg jednom dnevno.
[b)]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, istovremeno sa VKA, a zatim samo terapija VKA.
[*]p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na unapred definisan odnos rizika od 2,0); HR 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (superiornost).

U Einstein PE studiji (videti Tabelu 7), rivaroksaban je pokazao neinferiornost u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p = 0,0026 (test za neinferiornost); HR 1,123 (0,749 – 1,684)). Unapred definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) zabeležena je sa HR 0,849 ((95% CI 0,633 – 1,139), nominalna p vrednost p = 0,275). Vrednosti INR su bile unutar terapijskog opsega prosečno 63% vremena za prosečnu dužinu terapije od 215 dana i prosečno 57%, 62%, odnosno 65% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U grupi koja je primala enoksaparin/VKA, nije uočena jasna povezanost između srednje vrednosti centralnog vremena provedenog u terapijskom opsegu (engl. *Time in Target INR Range*, TTR 2,0 do 3,0) u tercilima jednake veličine i učestalosti rekurentne VTE (p=0,082 za interakciju). U okviru tercila sa najvećom srednjom vrednošću TTR prema centru, HR za rivaroksaban u poređenju sa varfarinom je iznosio 0,642 (95% CI 0,277 –1,484).

Stope učestalosti za primarni ishod bezbednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) bile su neznatno niže u grupi na terapiji rivaroksabanom (10,3% (249/2412)) nego u grupi koja je primala enoksaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Učestalost sekundarnog ishoda bezbednosti (ozbiljna krvarenja) bila je niža u grupi na terapiji rivaroksabanom (1,1% (26/2412)) nego u grupi koja je primala enoksaparin/VKA grupi (2,2% (52/2405)), uz HR 0,493 (95% CI 0,308 – 0,789)).

**Tabela 7: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz studije faze III Einstein PE**

| **Populacija u studiji** | **4832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE** | |
|---|---|---|
| **Terapijska doza i dužina primene** | **Rivaroksaban[a)]<br>3, 6 ili 12 meseci<br>N = 2419** | **Enoksaparin[b)]<br>3, 6 ili 12 meseci<br>N = 2413** |
| Simptomatska rekurentna VTE[*] | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) |

| | | |
|---|---|---|
| Simptomatska rekurentna PE | 23 (1,0%) | 20 (0,8%) |
| Simptomatska rekurentna TDV | 18 (0,7%) | 17 (0,7%) |
| Simptomatska PE i TDV | 0 | 2 (< 0,1%) |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde PE nije mogla biti isključena | 11 (0,5%) | 7 (0,3%) |
| Ozbiljno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno | 249 (10,3%) | 274 (11,4%) |
| Događaji ozbiljnog krvarenja | 26 (1,1%) | 52 (2,2%) |

[a)]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje a zatim u dozi od 20 mg jednom dnevno.
[b)]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, istovremeno sa VKA, a zatim samo terapija VKA.
[*]p < 0,0026 (neinferiornost u odnosu na unapred definisan odnos rizika od 2,0); HR 1,123 (0,749 – 1,684).

Sprovedena je unapred definisana objedinjena analiza ishoda Einstein DVT i Einstein PE studija (videti Tabelu 8).

**Tabela 8: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz objedinjene analize studija faze III Einstein TDV i Einstein PE**

| **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 (0,8%) | 45 (1,1%) |
| Simptomatska PE i TDV | 1 (< 0,1%) | 2 (< 0,1%) |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde PE nije mogla biti isključena | 15 (0,4%) | 13 (0,3%) |
| Ozbiljno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno | 388 (9,4) | 412 (10,0%) |
| Događaji ozbiljno krvarenja | 40 (1,0%) | 72 (1,7%) |

[a)]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje a zatim u dozi od 20 mg jednom dnevno.
[b)]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, istovremeno sa VKA, a zatim samo terapija VKA.
[*]p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na unapred definisan odnos rizika od 1,75); HR 0,886 (0,661 – 1,186).

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

U Einstein Extension studiji (videti Tabelu 9), rivaroksaban je pokazao superiornost u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbednosti (događaji obilnih krvarenja) zabeležena je numerički veća stopa učestalosti, koja nije bila statistički značajna, kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbednosti (ozbiljno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno) je pokazao veće stope za pacijente na terapiji rivaroksabanomu dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

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

| **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 PE nije mogla biti isključena | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Događaji ozbiljnog krvarenja | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

[a)]Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.
[*]p < 0,0001 (superiornost); HR 0,185 (0,087 – 0,393).

U Einstein Choice studiji (videti Tabelu 10) terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i 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 (događaji ozbiljnog krvarenja) kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg i dozi od 10 mg jednom dnevno, je bio sličan onom kod pacijenata koji su bili na terapiji acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg.

**Tabela 10: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz studije faze III Einstein Choice**

| **Populacija u studiji** | **3396 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije** | | |
|---|---|---|---|
| **Terapijska doza i dužina primene** | **Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N = 1107** | **Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno N = 1127** | **ASK 100 mg jednom dnevno N = 1131** |
| Medijana trajanja terapije [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 PE nije mogla biti isključena | 2 (0,2%) | 0 (0,0%) | 2 (0,2%) |
| Simptomatska rekurentna VTE, IM, moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa CNS | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Događaji obilnog krvarenja | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno | 30 (2,7%) | 22 (2,0%) | 20 (1,8%) |
| Simptomatska rekurentna VTE ili ozbiljno krvarenje (ukupna klinička korist) | 23 (2,1%)[+] | 17 (1,5%)[++] | 53 (4,7%) |

[*]p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana 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) rivaroksabana 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 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27 – 0,71), p = 0,0009 (nominalna vrednost).
[++]rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18 – 0,55), p < 0,0001 (nominalna vrednost).

Dodatno uz fazu III - EINSTEIN program, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali rekurentnu VTE, ozbiljno krvarenje i smrt. U studiju je uključeno 5142 pacijenta sa akutnom TDV u cilju procene bezbednosti dugotrajne primene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi. Stope ozbiljnog krvarenja, rekurentne VTE i mortaliteta usled svih uzroka za rivaroksaban su iznosile

0,7%, 1,4%, odnosno 0.5%. Bilo je razlika u osnovnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred definisana analiza stratifikovana prema skoru sklonosti (engl. *propensity score*) radi prilagođavanja izmerenim razlikama u početnim karakteristikama između grupa, ali je moguće da su, uprkos tome, rezidualni činioci (engl. *residual confounding*), uticali na rezultate. Prilagođeni odnosi rizika za rivaroksaban i standardnu terapiju, iznosili su 0,77 (95% CI 0,40 – 1,50) za ozbiljno krvarenje, 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) za rekurentnu VTE, a 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07) za mortalitet zbog svih uzroka. Ovi rezultati iz kliničke prakse su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom u ovoj indikaciji.

U postmarketinškoj, neintervencijskoj studiji, kod više od 40 000 pacijenata bez kancera u anamnezi iz četiri zemlje, rivaroksaban je propisan 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% 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 javljalo se sa sledećim stopama na 100 pacijent-godina: 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.

Pedijatrijska populacija

*Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata*

U 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih studija ispitano je ukupno 727 dece sa potvrđenom akutnom VTE, od kojih je 528 primilo rivaroksaban. Doziranje prilagođeno telesnoj masi pacijenta u uzrastu od rođenja do manje od 18 godina dovelo je do izloženosti rivaroksabanu koja je bila slična onoj zabeleženoj kod odraslih pacijenata sa TDV lečenih rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, što je potvrđeno u studiji faze III (videti odeljak 5.2).

Studija faze III EINSTEIN Junior je randomizovana, otvorena, multicentrična klinička studija sa aktivnim komparatorom sprovedena kod 500 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od rođenja do < 18 godina) sa potvrđenom akutnom VTE. U studiju je uključeno 276 dece uzrasta od 12 do < 18 godina, 101 dete uzrasta od 6 do < 12 godina, 69 dece uzrasta od 2 do < 6 godina i 54 deteta uzrasta < 2 godine.

VTE su kategorizovane ili kao VTE povezana sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 37/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i venskih sinusa (CVST, 74/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 43/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator) i ostale VTE, uključujući TDV i PE (ne-CVC-VTE, 171/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 85/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator). Najčešća manifestacija tromboze kod dece uzrasta od 12 do < 18 godina bila je ne-CVC-VTE, i to kod 211 (76,4%) dece; kod dece uzrasta od 6 do < 12 godina i od 2 do < 6 godina to je bila CVST, i to kod 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) dece, dok je kod dece uzrasta < 2 godine to bila CVC-VTE, kod 37 (68,5%). U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo dece uzrasza < 6 meseci sa CVST. Od ukupno 22 pacijenta sa CVST, infekcija centralnog nervnog sistema bila je prisutna kod 13 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 9 pacijenata u grupi koja je primala komparator.

VTE je bila izazvana perzistentnim, prolaznim ili i perzistentnim i prolaznim faktorima rizika kod 438 (87,6%) dece.

Pacijenti su prvo lečeni terapijskim dozama nefrakcioniranog heparina, niskomolekularnog heparina ili fondaparinuksa tokom najmanje 5 dana, a potom randomizovani u odnosu 2:1 da primaju rivaroksaban ili komparator (heparin, antagonist vitamina K) u dozama prilagođenima telesnoj masi u glavnom periodu ispitivanog lečenja od 3 meseca (1 mesec za decu uzrasta < 2 godine sa CVC-VTE). Na kraju glavnog perioda ispitivanog lečenja ponovljeno je dijagnostičko snimanje, sprovedeno na početku ispitivanja, ako je to bilo klinički moguće. Ispitivano lečenje se moglo obustaviti u tom trenutku, ili nastaviti do ukupno 12 meseci terapije, prema proceni ispitivača (za decu uzrasta < 2 godine sa CVC-VTE do 3 meseca).

Primarni ishod efikasnosti bila je simptomatska rekurentna VTE. Primarni ishod bezbednosti primene bio je kompozitna mera sastavljena od ozbiljnog i klinički značajnog krvarenja koje nije klasifikovano kao ozbiljno (engl. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Sve ishode efikasnosti i bezbednosti

primene procenio je nezavisni komitet koji nije bio upoznat sa dodeljenim lečenjem. Rezultati za efikasnost i bezbednost prikazani su u tabelama 11 i 12 u nastavku teksta.

Rekurentna VTE u grupi koja je primala rivaroksaban javila se kod 4 od 335 pacijenata, a u grupi koja je primala komparator kod 5 od 165 pacijenata. Kompozitna mera sastavljena od ozbiljnog krvarenja i CRNMB zabeležena je kod 10 od 329 pacijenata (3%) lečenih rivaroksabanom i kod 3 od 162 pacijenta (1,9%) lečena komparatorom. Ukupna klinička korist (simptomatska rekurentna VTE plus događaji ozbiljnog krvarenja) zabeležena je u grupi lečenoj rivaroksabanom kod 4 od 335 pacijenata, a u grupi lečenoj komparatorom kod 7 od 165 pacijenata. Normalizacija trombotskog opterećenja pri ponovljenom dijagnostičkom snimanju zabeležena je kod 128 od 335 pacijenata lečenih rivaroksabanom i kod 43 od 165 pacijenata lečenih komparatorom. Ovi nalazi su uglavnom bili slični u svim uzrasnim grupama. Krvarenje nastalo tokom lečenja zabeleženo je kod 119 (36,2%) dece u grupi koja je primala rivaroksaban i 45 (27,8%) dece u grupi koja je primala komparator.

**Tabela 11: Rezultati za efikasnost primene na kraju glavnog perioda lečenja**

| **Događaj** | **Rivaroksaban N = 335*** | **Komparator N = 165*** |
|---|---|---|
| Rekurentna VTE (primarni ishod efikasnosti) | 4 (1,2%) (95% CI 0,4% – 3,0%) | 5 (3,0%) (95% CI 1,2% – 6,6%) |
| Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje na ponovljenom snimanju | 5 (1,5%) (95% CI 0,6% – 3,4%) | 6 (3,6%) (95% CI 1,6% – 7,6%) |
| Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje + bez promena na ponovljenom snimanju | 21 (6,3%) (95% CI 4,0% – 9,2%) | 19 (11,5%) (95% CI 7,3% – 17,4%) |
| Normalizacija na ponovljenom snimanju | 128 (38,2) (95% CI 33,0% – 43,5%) | 43 (26,1%) (95% CI 19,8% – 33,0%) |
| Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + ozbiljno krvarenje (ukupna klinička korist) | 4 (1,2%) (95% CI 0,4% – 3,0%) | 7 (4,2%) (95% CI 2,0% – 8,4%) |
| Plućna embolija sa ili bez smrtnog ishoda | 1 (0,3%) (95% CI 0,0% – 1,6%) | 1 (0,6%) (95% CI 0,0% – 3,1%) |

*FAS (engl. *full analysis set*) = analiza svih uključenih pacijenata, sva deca koja su bila randomizovana.

**Tabela 12: Rezultati za bezbednost primene na kraju glavnog perioda lečenja**

| | **Rivaroksaban N = 329*** | **Komparator N = 162*** |
|---|---|---|
| Kompozitni ishod: ozbiljno krvarenje + CRNMB (primarni ishod bezbednosti) | 10 (3,0%) (95% CI 1,6% – 5,5%) | 3 (1,9%) (95% CI 0,5% – 5,3%) |
| Ozbiljno krvarenje | 0 (0%) (95% CI 0,0% – 1,1%) | 2 (1,2%) (95% CI 0,2% – 4,3%) |
| Bilo koje krvarenje nastalo tokom lečenja | 119 (36,2%) | 45 (27,8%) |

*SAF (engl. *Safety Analysis Set*) = skup podataka za analizu bezbednosti, sva deca koja su bila randomizovana i primila najmanje 1 dozu ispitivanog leka.

Efikasnost i bezbednosni profil rivaroksabana u pedijatrijskoj populaciji sa VTE bili su uglavnom slični onima u odrasloj populaciji sa TDV/PE. Međutim, udeo ispitanika sa bilo kojim krvarenjem bio je veći u pedijatrijskoj populaciji sa VTE, u poređenju sa odraslom populacijom sa TDV/PE.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

Sprovedena je randomizovana, otvorena, multicentrična studija sa slepom procenom parametara praćenja, u cilju poređenja primene rivaroksabana u odnosu na varfarin kod pacijenata sa trombozom u anamnezi, dijagnostikovanim antifosfolipidnim sindromom i povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za atifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta-2 glikoprotein I antitela). Studija je prevremeno obustavljena nakon uključivanja 120 pacijenata zbog

velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Prosečno vreme praćenja iznosilo je 569 dana. Pedeset devet pacijenata je randomizovano u grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 20 mg (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina CrCl < 50 ml/min), a 61 pacijent na terapiju varfarinom (INR 2,0-3,0). Tromboembolijski događaji su zabeleženi kod 12% pacijenata randomizovanih na rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Kod pacijenata randomizovanih na varfarin nije bilo tromboembolijskih događaja. Ozbiljno 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

Navedene inofrmacije u nastavku odnose se na podatke dobijene kod odraslih osoba.

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom ($C_{max}$) koja se postiže 2 – 4 sata nakon unosa tablete.

Oralna resorpcija rivaroksabana je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, nezavisno od toga da li se lek uzima natašte ili uz hranu. Unošenje hrane ne utiče na AUC ili $C_{max}$ vrednost rivaroksabana pri primeni doza od 2,5 mg i 10 mg.

Usled smanjenog obima resorpcije, oralna bioraspoloživost tablete u dozi od 20 mg, primenjene natašte, iznosi 66%. Kada se tablete rivaroksabana u dozi od 20 mg uzimaju sa hranom, uočava se povećanje srednje vrednosti AUC za 39% u poređenju sa primenom natašte, što ukazuje na gotovo potpunu resorpciju i veliku oralnu bioraspoloživost. Rivaroksaban u dozama od 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg jednom dnevno pri primeni natašte. U uslovima uzimanja sa hranom, tablete rivaroksabana u dozi od 10 mg, 15 mg i 20 mg pokazale su proporcionalnost u odnosu na dozu. Pri većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenju brzinu resorpcije sa povećanjem doze.

Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umerena, sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%.

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja leka u gastrointestinalnom traktu. Zabeleženo je smanjenje AUC vrednosti za 29% i $C_{max}$ vrednosti za 56% u poređenju sa tabletom kada se granule rivoraksabana oslobode u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost se dodatno smanjuje kada se rivoraksaban oslobodi u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga treba izbegavati primenu rivaroksabana distalno od želuca, jer to može dovesti do smanjene resorpcije i posledično smanjene izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (izražena preko vrednosti AUC i $C_{max}$) je bila uporediva pri oralnoj primeni doze od 20 mg rivaroksabana u obliku usitnjene tablete pomešane sa kašom od jabuke ili suspendovane u vodi i primenjene putem gastrične sonde, nakon čega je usledio unos tečnog obroka, u poređenju sa primenom cele tablete. Imajući u vidu predvidiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se verovatno mogu primeniti i na manje doze rivaroksabana.

*Pedijatrijska populacija*

Deca su primila tablete ili oralnu suspenziju rivaroksabana tokom ili neposredno nakon hranjenja, odnosno uzimanja hrane, uz uobičajenu količinu tečnosti, kako bi se obezbedilo pouzdano doziranje kod dece. Kao i kod odraslih, kod dece se rivaroksaban brzo resorbuje nakon oralne primene u obliku tablete ili granula za oralnu suspenziju. Nije uočena razlika u brzini niti u obimu resorpcije između formulacije u obliku tablete i formulacije u obliku granula za oralnu suspenziju. Nema dostupnih podataka o

farmakokinetici nakon intravenske primene kod dece, zbog čega apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod dece nije poznata. Utvrđeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti sa povećanjem doze (u mg/kg telesne mase), što ukazuje na ograničenja u resorpciji, čak i kad se lek uzima sa hranom.

Tablete rivaroksabana u dozi od 15 mg i 20 mg treba uzimati tokom hranjenja ili uz obrok (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Stepen vezivanja za proteine plazme kod odraslih je visok i iznosi približno 92% do 95%, pri čemu je albumin u serumu glavna komponenta za koju se lek vezuje. Volumen distribucije je umeren, pri čemu $V_{SS}$ iznosi približno 50 litara.

*Pedijatrijska populacija*

Podaci dobijeni *in vitro* ne ukazuju na značajne razlike u vezivanju rivaroksabana za proteine plazme kod dece različitih starosnih grupa u poređenju sa odralsima. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. $V_{ss}$ procenjen primenom populacionog farmakokinetičkog modelovanja kod dece (uzrasta od 0 do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana, zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, pri čemu prosečna vrednost iznosi 113 L za ispitanika telesne mase 82,8 kg.

Biotransformacija i eliminacija

Kod odraslih, približno 2/3 primenjene doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, pri čemu se polovina nastalih metabolita potom eliminiše putem bubrega, a druga polovina putem fecesa. Preostala 1/3 primenjene doze izlučuje se direktno putem bubrega, u neizmenjenom obliku koji se može naći u urinu, uglavnom kao posledica aktivne bubrežne sekrecije.

Rivaroksaban se metaboliše putem CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima nezavisnim od CYP enzima. Oksidativna razgradnja morfolinonskog dela molekula i hidroliza amidnih veza predstavljaju glavne puteve biotransformacije. Na osnovu rezultata *in vitro* studija, rivaroksaban je supstrat transportnih proteina P-gp i Bcrp (engl. *breast cancer resistance protein*).

Neizmenjeni oblik rivaroksabana je najznačajnije jedinjenje u humanoj plazmi, pri čemu nisu prisutni glavni ili aktivni cirkulišući metaboliti. Sa sistemskim klirensom od približno 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Nakon intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi približno 4,5 sati. 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 od 11 do 13 sati kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci o metabolizmu specifični za decu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. Klirens (CL), procenjen primenom populacionog farmakokinetičkog modela kod dece (uzrasta od 0 do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana, zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, pri čemu prosečna vrednost iznosi 8 l/h za ispitanika telesne mase 82,8 kg. Geometrijske srednje vrednosti poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), procenjene primenom populacijonog farmakokinetičkog modela, smanjuju se sa smanjenjem uzrasta i bile su u rasponu od 4,2 sata kod adolescenata do približno 3 sata kod dece uzrasta od 2 do 12 godina, odnosno do 1,9 sati i 1,6 sati kod dece uzrasta od 0,5 do < 2 godine, odnosno dece mlađe od 0,5 godina.

Posebne populacije

*Pol*

Kod odraslih nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola. Eksploratorna analiza nije pokazala klinički značajne razlike u izloženosti rivaroksabanu između muške i ženske dece.

*Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata zabeležene su veće koncentracije rivaroksabana u plazmi, u poređenju sa mlađim

pacijentima, pri čemu su srednje vrednosti AUC vrednosti bile približno 1,5 puta veće, uglavnom usled smanjenja (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno prilagođavanje doze.

*Različite kategorije prema telesnoj masi*

Kod odraslih osoba, ekstremne vrednosti telesne mase (< 50 kg ili > 120 kg) imale su samo mali uticaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod dece se doza rivaroksabana određuje na osnovu telesne mase. Eksploratorna analiza nije pokazala značajan uticaj pothranjenosti ili gojaznosti na izloženost rivaroksabanu kod dece.

*Međuetničke razlike*

Kod odraslih pacijenata nisu uočene klinički značajne međuetničke razlike između pacijenata bele rase, crne rase (Afroamerikanaca), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Eksploratorna analiza nije pokazala značajne međuetničke razlike u izloženosti rivaroksabanu kod dece japanskog, kineskog ili azijskog porekla izvan Japana i Kine u poređenju sa odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

*Oštećenje funkcije jetre*

Kod odraslih pacijenata sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanim kao *Child-Pugh* A), uočene su male promene u farmakokinetici rivaroksabana (prosečno povećanje AUC vrednosti rivaroksabana 1,2 puta), koje su bile gotovo uporedive sa odgovarajućom kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa cirozom i umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanim kao *Child-Pugh* B), srednja vrednost AUC rivaroksabana bila je značajno povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrednostima kod zdravih dobrovoljaca. Vrednost AUC slobodne frakcije leka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, zabeleženo je i smanjenje bubrežne eliminacije rivaroksabana, slično kao kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana 2,6 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; PT je takođe bilo povećano 2,1 puta. 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 udruženim sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom jetre klase *Child-Pugh* B i C (videti odeljak 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni leka kod dece sa oštećenjem funkcije jetre.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Kod odraslih osoba zabeleženo je povećanje izloženosti rivaroksabanu koje je bilo 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. Odgovarajuća povećanja farmakodinamskog odgovora bila su izraženija. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana 1,5, 1,9, odnosno 2,0 puta, u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produženje PT je takođe bilo povećano 1,3, 2,2, odnosno 2,4 puta. Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Zbog visokog vezivanja rivaroksabana za proteine plazme, ne očekuje se da se rivaroksaban može ukloniti dijalizom.

Ne preporučuje se primena rivaroksabana kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Rivaroksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min (videti odeljak 4.4).

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni kod dece uzrasta od 1 godine ili starije sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m²).

*Farmakokinetički podaci kod pacijenata*

Kod pacijenata koji su primali rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u terapiji akutne TDV, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2 – 4 sata nakon primene doze i približno 24 sata nakon primene doze (što približno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila 215 (22 – 535), odnosno 32 (6 – 239) mikrograma/l.

Kod pedijatrijskih pacijenata s akutnom VTE koji su primali rivaroksaban u dozi prilagođenoj telesnoj masi, što je dovelo do izloženosti slične onoj kod odraslih pacijenata sa TDV koji su primali dozu od 20 mg jednom dnevno, geometrijske srednje vrednosti koncentracija (90% interval) u vremenskim intervalima uzorkovanja, koji približno predstavljaju maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja, prikazane su u Tabeli 13.

**Tabela 13: Sažeti statistički podaci (geometrijska srednja vrednost (90% interval)) koncentracija rivaroksabana u plazmi u stanju ravnoteže (µg/l) prema režimu doziranja i uzrastu**

| **Vremenski intervali** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **o.d.** | **N** | **12 – < 18 godina** | **N** | **6 – < 12 godina** | | | | |
| 2,5 – 4 sata nakon doze | 171 | 241,5 (105 – 484) | 24 | 229,7 (91,5 – 777) | | | | |
| 20 – 24 sata nakon doze | 151 | 20,6 (5,69 – 66,5) | 24 | 15,9 (3,42 – 45,5) | | | | |
| **b.i.d.** | **N** | **6 – < 12 godina** | **N** | **2 – < 6 godina** | **N** | **0,5 – < 2 godine** | | |
| 2,5 – 4 sata nakon doze | 36 | 145,4 (46,0 – 343) | 38 | 171,8 (70,7 – 438) | 2 | n.c. | | |
| 10 – 16 sati nakon doze | 33 | 26,0 (7,99 – 94,9) | 37 | 22,2 (0,25 – 127) | 3 | 10,7 (n.c. – n.c.) | | |
| **t.i.d.** | **N** | **2 – < 6 godina** | **N** | **Rođenje – < 2 godine** | **N** | **0,5 – < 2 godine** | **N** | **Rođenje – < 0,5 godina** |
| 0,5 – 3 sata nakon doze | 5 | 164,7 (108 – 283) | 25 | 111,2 (22,9 – 320) | 13 | 114,3 (22,9 – 346) | 12 | 108,0 (19,2 – 320) |
| 7 – 8 sati nakon doze | 5 | 33,2 (18,7 – 99,7) | 23 | 18,7 (10,1 – 36,5) | 12 | 21,4 (10,5 – 65,6) | 11 | 16,1 (1,03 – 33,6) |

o.d. = jednom dnevno, b.i.d. = dva puta dnevno, t.i.d. = tri puta dnevno, n.c. = nije izračunato.

Vrednosti ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification,* LLOQ) zamenjene su vrednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih parametara (LLOQ = 0,5 mikrograma/l).

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekoliko ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) ispitan je nakon primene širokog raspona doza (5 – 30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje $E_{max}$ modelom. Za PT, model linearnog preseka je najbolje opisao dobijene podatke. Nagib se značajno razlikovao u zavisnosti od korišćenog PT reagensa. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost iznosila je približno 13 sekundi, a nagib je bio oko 3 – 4 sekunde/(100 mikrograma/l). Rezultati PK/PD analiza iz studija faze II i III bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika.

*Pedijatrijska populacija*

Kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.
Efekti uočeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su bili posledica povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova je zabeleženo povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi pri izloženosti koja je od značaja za kliničku primenu.
Kod pacova nije primećen uticaj na fertilitet mužjaka ili ženki. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost povezanu sa farmakološkim mehanizmom dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embriotoksičnost i fetotoksičnost (gubitak nakon implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, višestruke svetle mrlje na jetri), kao i povećana učestalost uobičajenih malformacija i promene na placenti, uočene su pri koncentracijama leka u plazmi koje su od značaja za kliničku primenu. U studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, uočeno je smanjeno preživljavanje okota u dozama koje su bile toksične za majku.
Rivaroksaban je ispitan kod juvenilnih pacova tokom lečenja u trajanju do 3 meseca, započetog 4. dana nakon rođenja, pri čemu je uočeno povećanje krvarenja u periinsularnom području, koje nije bilo povezano sa dozom. Nisu zabeleženi dokazi o toksičnosti specifičnoj za ciljne organe.

# 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*RIVAROX 15 mg, film tableta; RIVAROX 20 mg, film tableta*
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 2 neprovidna bela ili siva PVC/PVDC-Alu blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta u pakovanju).

## 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 apsorpcija 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. Nakon primene usitnjene tablete rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, potrebno je da odmah sledi enteralno hranjenje.

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**

*RIVAROX, film tablete, 28 x 15mg*: 000909627 2026

*RIVAROX, film tablete, 28 x 20mg*: 000910558 2026

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

Datum prve dozvole:13.08.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.09.2026.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2026.