SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Xerdoxo®, 2,5 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, blago bikonveksne film tablete svetlo smeđe-žute do smeđe-žute boje, sa utisnutom oznakom „2.5“ sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Xerdoxo, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK), je indikovan u prevenciji aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa velikim rizikom od ishemijskih događaja.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno.

- *Akutni koronarni sindrom (AKS)*

Pacijenti koji uzimaju lek Xerdoxo u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno, takođe treba da uzimaju i ASK u dnevnoj dozi od 75-100 mg ili ASK u dnevnoj dozi od 75-100 mg uz dodatak klopidogrela u dozi od 75 mg jednom dnevno ili tiklopidina u standardnoj dnevnoj dozi.

Terapiju treba redovno procenjivati pojedinačno kod svakog pacijenta, uzimajući u obzir rizik za nastanak ishemijskih događaja u odnosu na rizik za nastanak krvarenja. Odluku o produžetku lečenja nakon perioda od 12 meseci, treba doneti pojedinačno na osnovu procene stanja pacijenta, s obzirom da su iskustva u dužini primene do 24 meseca ograničena (videti odeljak 5.1).

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

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

Pacijenti koji uzimaju lek Xerdoxo u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno, treba takođe da uzimaju i ASK u dnevnoj dozi od 75-100 mg.
Kod pacijenata, nakon uspešne procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta (hirurški ili endovaskularno, uključujući i kombinovani postupak), zbog simptomatske BPA, lečenje se ne sme započeti dok se ne uspostavi hemostaza (videti odeljak 5.1).
Trajanje terapije treba odrediti na osnovu redovnih kontrola i uzimajući u obzir rizik od trombotičkih događaja u odnosu na rizike od krvarenja, kod svakog pacijenta pojedinačno.

- *AKS, BKA/BPA*

Istovremena primena sa antitrombocitnom terapijom
Kod pacijenata sa akutnim trombotičkim događajem ili hirurškom intervencijom na krvnim sudovima, kod kojih postoji potreba za dvojnom antitrombocitnom terapijom, nastavak primene leka Xerdoxo u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno treba proceniti u odnosu na vrstu događaja ili procedure, kao i na osnovu režima antitrombocitne terapije.
Bezbednost i efikasnost leka Xerdoxo u dozi od 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno u kombinaciji sa dvojnom antitrombocitnom terapijom, ispitivana kod pacijenata:
• sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom u kombinaciji sa ASK uz istovremenu primenu klopidogrela/ tiklopidina (videti odeljak 4.1)
• nakon nedavno urađene procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA u kombinaciji sa ASK, i ako je primenljivo, kratkotrajnom upotrebom klopidogrela (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Propuštena doza
Ako se propusti doza, pacijent treba da nastavi sa sledećom dozom po uobičajenom rasporedu doziranja. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelaz sa antagonista vitamina K (engl. Vitamin K antagonists, VKA) na lek Xerdoxo
Prilikom prelaska pacijenata sa VKA na lek Xerdoxo vrednosti INR (engl. *International Normalized Ratio*, internacionalni normalizovani odnos) mogu biti lažno povećane nakon uzimanja leka. Vrednost INR nije validna za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xerdoxo i stoga se ne sme koristiti (videti odeljak 4.5).

Prelaz sa leka Xerdoxo na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaza sa leka Xerdoxo na VKA. Tokom svakog prelaza na drugi antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Xerdoxo može doprineti povećanom INR.

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

Prelaz sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xerdoxo
Za pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, mora se prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primena leka Xerdoxo 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).

Prelaz sa leka Xerdoxo na parenteralne antikoagulanse
Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba dati u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka Xerdoxo.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane, stoga kod ovih pacijenata lek Xerdoxo treba pažljivo koristiti. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).
Nije potrebno prilagođavati dozu leka kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina 50-80 mL/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) (videti odeljak 5.2).

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

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljke 4.4 i 5.2).
Rizik od krvarenja raste sa godinama starosti (videti odeljak 4.4).

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

Pol
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Xerdoxo 2,5 mg kod dece uzrasta 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. U skladu sa tim, ne preporučuje se primena leka Xerdoxo kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene
Lek Xerdoxo je namenjen za oralnu upotrebu.
Tablete leka Xerdoxo 2,5 mg se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od obroka (videti odeljke 4.5 i 5.2).

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

4.3. Kontraindikacije

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

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezije ili stanja ukoliko se smatra da predstavljaju značajan rizik za pojavu velikog krvarenja. Ovo može uključiti trenutne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, pristustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom za krvarenje, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, skorašnju hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavnu intrakranijalnu hemoragiju, poznate ezofagealne varikse ili sumnja na njih, arterio-venske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije.

Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lekova, na primer nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim

uslovima promene antikoagulantne terapije (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5).

Istovremena terapija akutnog koronarnog sindroma sa antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadom (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) (videti odeljak 4.4).

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

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom jetre, 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

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, efikasnost i bezbednost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno su ispitivani u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima kao što je samo acetilsalicilna kiselina ili acetilsalicilna kiselina u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom. Kod pacijenata sa velikim rizikom od ishemijskih događaja sa BKA/BPA, ispitane su efikasnost i bezbednost primene rivaroksabana u dozi 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK. Kod pacijenata posle nedavne procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA, ispitivane su efikasnost i bezbednost primene rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji samo sa antiagregacionim agensom ASK ili ASK plus kratkotrana primena klopidogrela. Ako je potrebno, dvostruka antitrombocitna terapija klopidogrelom treba da bude kratkotrajna; treba izbegavati dugotrajnu dvostruku antitrombocitnu terapiju (videti odeljak 5.1).
Terapija u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovina, npr. prasugrel ili tikagrelor, nije ispitivana i ne preporučuje se.

Klinički nadzor u skladu sa praksom tokom primene antikoagulanasa se preporučuje tokom čitavog perioda terapije.

Rizik od krvarenja
Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, kod pacijenta koji koriste lek Xerdoxo treba pažljivo pratiti znake krvarenja. Preporučuje se oprez prilikom primene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu leka Xerdoxo treba prekinuti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (videti odeljak 4.9).

U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, genitourinarna uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa pojedinačnom ili dvojnom antitrombocitnom terapijom. Zbog toga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo biti značajno za otkrivanje okultnog krvarenja i procenu kliničkog značaja vidljivih krvarenja, kada se to proceni odgovarajućim.

Kako je detaljnije prikazano u nastavku, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Prema tome, upotrebu leka Xerdoxo u kombinaciji sa dvojnom antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba proceniti u odnosu na korist tako da se preveniraju aterotrombotički događaji. Pored toga, ove pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemije nakon započinjanja terapije (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, određivanje koncentracije

rivaroksabana kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa može biti korisno u izuzetnim situacijama gde poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (u proseku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
Lek Xerdoxo treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 mL/min.
Primena ovog leka se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2).
Kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek Xerdoxo treba koristiti uz oprez (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa drugim lekovima
Primena leka Xerdoxo 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, i zbog toga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od pojave krvarenja (videti odeljak 4.5).

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline i inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i inhibitora preuzimanja serotonina i norepinefrina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Kod pacijenata sa rizikom za nastanak gastrointestinalnih ulceracija potrebno je razmotriti uvođenje odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljke 4.5 i 5.1).
Pacijenti koji su na terapiji lekom Xerdoxo i antitrombocitnim lekom treba da primaju istovremenu terapiju NSAIL-ima samo ako je korist veća od rizika krvarenja.

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja
Kao i drugi antitrombotički lekovi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijenatima koji imaju povećani rizik od krvarenja kao što su:
- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja;
- teška nekontrolisana arterijska hipertenzija;
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija krvarenja (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks);
- vaskularna retinopatija;
- bronhiektazije ili prethodno pulmonarno krvarenje.

Treba ga koristiti sa oprezom kod pacijenata sa AKS i pacijenata sa BKA/BPA:
- ≥ 75 godina starosti ako se primenjuje istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom. Odnos korist-rizik lečenja treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno;
- sa manjom telesnom masom (<60 kg) ako se primenjuje istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom;
- kod pacijenata sa BKA koji imaju tešku simptomatsku srčanu insuficijenciju. Podaci iz ispitivanja ukazuju na to da ovi pacijenti mogu imati manje koristi od lečenja rivaroksabanom (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa karcinomom
Pacijenti sa malignim bolestima mogu istovremeno imati i povećan rizik od krvarenja i tromboza. Kod pacijenata sa aktivnim kancerom, korist antitrombotičke terapije u odnosu na rizik od krvarenja treba razmotriti kod svakog pacijenta posebno, zavisno od lokaliteta tumora, antineoplastične terapije i

stadijuma bolesti. Tumori koji se nalaze u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu, povezani su sa povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom. Kod pacijenata sa malignim neoplazmama sa velikim rizikom za krvarenja, upotreba rivaroksabana je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa veštačkim zaliscima
Rivaroksaban ne treba koristiti za tromboprofilaksu kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zameni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nije ispitivana kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima; zbog toga nema podataka koji bi potvrdili da lek Xerdoxo obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Xerdoxo se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom
Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostikovan im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitiela i anti-beta2-glikoprotein-I antitiela), kod kojih bi lečenje direktno delujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti koji su imali moždani udar i/ili TIA
Pacijenti sa AKS
Lek Xerdoxo 2,5 mg je kontraindikovan za lečenje AKS kod pacijenata koji su imali moždani udar ili TIA (videti odeljak 4.3). Ispitano je nekoliko pacijenata sa AKS koji su imali moždani udar ili TIA, ali ograničeni podaci o efikasnosti koji su dostupni pokazuju da ovi pacijenti nemaju koristi od terapije.

Pacijenti sa BKA/BPA
Ispitivanja nisu vršena kod pacijenata sa BKA/BPA koji su prethodno imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar, ili ishemijski, nelakunarni moždani udar u prethodnih mesec dana (videti odeljak 4.3). Ispitivanja nisu vršena kod pacijenata nakon nedavnih procedura revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA sa prethodnim moždanim udarom ili TIA. Terapiju lekom Xerdoxo 2,5mg treba izbegavati kod ovih pacijenata koji primaju dvojnu antitrombocitnu terapiju.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija
Kada se izvodi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti na terapiji antitromboticima 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 takođe može biti povećan zbog traumatske ili ponavljane epiduralne, ili spinalne punkcije. Ove pacijente treba često kontrolisati radi uočavanja 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, ili kod pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva sa upotrebom rivaroksabana 2,5 mg i antitrombocitnih lekova u ovim situacijama. Treba prekinuti sa upotrebom inhibitora agregacije trombocita kao što se preporučuje u uputstvu proizvođača.

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 slab antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije
Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lekom Xerdoxo

2,5 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 12 sati pre intervencije, što mora biti zasnovano na kliničkoj proceni lekara. Ako se kod pacijenta planira elektivni hirurški zahvat i antitrombocitni efekat nije poželjan, potrebno je prekinuti primenu inhibitora agregacije trombocita u skladu sa uputstvima proizvođača.
Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećani rizik pojave krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.
Terapiju lekom Xerdoxo treba ponovo započeti što pre nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane lekara (videti odeljak 5.2).

Starije osobe
Sa godinama starosti može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Dermatološke reakcije
U toku post-marketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, povezane sa primenom rivaroksabana (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti u najvećem riziku na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početak reakcija se javlja tokom prvih nedelja terapije. Primenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog osipa na koži (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i kod kog se javljaju plikovi), ili bilo kog drugog simptoma preosetljivosti udruženog sa mukoznim lezijama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po jednoj film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećavao je srednje vrednosti PIK i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najverovatnije nije klinički značajna za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje vrednosti PIK rivaroksabana 1,8 puta i povećanja srednje vrednosti C_{max} rivaroksabana 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje vrednosti PIK za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja srednje vrednosti C_{max} od 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritriomicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umereno inhibira CYP3A4, povećao je srednju PIK vrednost 1,4 puta i srednji C_{max} 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije klinički značajna za većinu pacijentata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata (za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega videti odeljak 4.4).

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

Antikoagulansi
Posle istovremene primene enoksaparina (40 mg, pojedinačna doza) sa rivaroksabanom (10 mg, pojedinačna doza) zapažen je aditivni anti-faktor Xa efekat, bez bilo kakvog dodatnog uticaja na testove koagulacije (PT, aPTT). Enoksaparin nije uticao na farmakokinetiku rivaroksabana. Zbog povećanog rizika od krvarenja, potrebna je opreznost ukoliko se pacijenti istovremeno leče sa bilo kojim drugim antikoagulansom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita
Nije primećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja posle istovremene primene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca, farmakodinamski odgovor može biti više izražen.
Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je rivaroksaban primenjen u kombinaciji sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.
Klopidogrel (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 produženje vremena krvarenja koje nije koreliralo sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.
Potreban je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekom iz grupe NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

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

Varfarin
Prevođenjem pacijenata sa terapije antagonistom vitamina K, varfarinom (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produženo je protrombinsko vreme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne INR vrednosti do 12), dok je uticaj na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombin potencijal bio aditivan.
Ako je potrebno ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda prevođenja, mogu se koristiti aktivnost anti-faktora Xa, PiCT i Heptest jer varfarin nije imao uticaj na njih. Četvrtog dana nakon poslednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo uticaj rivaroksabana.
Za ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda prevođenja, merenje INR se može koristiti pri minimalnoj koncentraciji (C_{trough}) rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.
Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4
Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, smanjivala je srednju PIK vrednost rivaroksabana za približno 50%, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može takođe smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Zbog toga, istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbegavati,

osim ukoliko pacijent nije pod stalnim praćenjem zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboze.

Interakcije sa ostalim lekovima
Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni rivaroksabana sa midazolamom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter), atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do inhibicije niti do indukcije bilo kog važnijeg izoenzima CYP, kao što je CYP3A4.
Nije primećena klinički značajna interakcija sa hranom (videti odeljak 4.2).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljeni kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, svojstvenog rizika od krvarenja i podataka o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, primena leka Xerdoxo 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 ustanovljeni kod dojilja. Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mleko. Zbog toga, primena leka Xerdoxo je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

Plodnost
Kod ljudi nisu rađene bilo kakve specifične studije sa rivaroksabanom radi procene uticaja na plodnost. U jednoj studiji plodnosti, kod mužjaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Rivaroksaban ima mali uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: česta)(videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se javljaju 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 69608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze III bilo je izloženo rivaroksabanu.

Tabela 1: Broj pacijenata u studijama, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije kod odraslih i u pedijatrijskoj populaciji u studijama Faze III

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj	6097	10 mg	39 dana

intervenciji zamene kuka ili kolena			
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece uzrasta ispod 18 godina nakon inicijalnog standardnog antikoagulantnog lečenja	329	Doza prilagođena telesnoj masi da bi se postigla izloženost slična onoj zapaženoj kod odraslih na terapiji TDV primenom rivaroksabana od 20 mg jednom dnevno	12 meseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom Fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10 225	5 mg ili 10 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin	31 mesec
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	18 244	5 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 meseci
	3256**	5 mg primenjenih istovremeno uz ASK	42 meseca

*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana
**Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bila krvarenja (videti odeljak 4.4. i „Opis odbranih neželjenih dejstava") (Tabela 2). Najčešće prijavljena krvarenja (≥4%) su bila epistaksa (4,5%) i hemoragije u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

Tabela 2: Učestalost događaja krvarenja* i anemija kod pacijenata koji su primali rivaroksaban u završenim studijama faze III kod odraslih i pedijatrijske populacije

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 tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece uzrasta ispod 18 godina nakon inicijalnog standardnog antikoagulantnog lečenja	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***#

*Prikupljeni su, zabeleženi i procenjeni svi događaji krvarenja u svim studijama sa rivaroksabanom.
**U studiji COMPASS postoji mala incidenca anemije jer je primenjen selektivni pristup sakupljanju neželjenih događaja.
***Primenjen je selektivni pristup u prikupljanju neželjenih događaja.
#Iz VOYAGER PAD ispitivanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom upotrebe rivaroksabana kod odraslih i kod pedijatrijske populacije je prikazana u Tabeli 3 prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane 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 raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod odraslih pacijenata uključenih u studije Faze III ili tokom postmarketinškog praćenja* i u dve studije faze II i dve studije 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				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i iIntrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				

Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], dijareja, povraćanje[A]	Suva usta			
Hepatobilijarni poremećaji				
Povećane vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi[A], povećana vrednost GGT[A]	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT-a), holesataza, 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 ekstremitetu[A]	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanu koncentraciju kreatinina i uree u				Insuficijencija bubrega/akutna insuficijencija bubrega nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatia povezana sa

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

[A]uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena
[B]uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina
[C]uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotskih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije)
*****Primenjen je unapred određeni selektivni pristup u sakupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Nakon analize tih ispitivanja, incidenca neželjenih reakcija nije se povećala i nije identifikovana ni jedna nova neželjena reakcija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena rivaroksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od skrivenog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni adekvatnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili u slučaju istovremene terapije lekom koji utiče na hemostazu (videti „Rizik od krvarenja" u odeljku 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.
Kod primene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije kao posledica ozbiljnog krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije, ili nefropatije povezane sa primenom antikoagulanasa. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom procene stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja dozom do 1960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti radi uočavanja eventualnih komplikacija sa krvarenjem ili drugih neželjenih reakcija (videti odeljak "Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.
Dostupan je specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa).

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

Postupak lečenja u slučaju krvarenja
Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati (videti odeljak 5.2). Lečenje 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 trombocite.
Ako se krvarenje ne može kontrolisati navedenim merama, mora se razmotriti primena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana, ili specifičnog prokoagulantnog sredstva poput koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kod pojedinaca koji primaju rivaroksaban trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primenom ovih proizvoda. Preporuka se takođe zasniva na ograničenim nekliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od poboljšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savetovanje sa hematologom (videti odeljak 5.1).
Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustva kod osoba koje primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskih hemostatika poput dezmopresina kod osoba koje primaju rivaroksaban. Ne očekuje se da rivaroksaban podleže dijalizi zbog toga što se u velikoj meri vezuje 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 izrazito selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživošću nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzinčki (spoljašnji) put kaskadne aktivacije koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

Farmakodinamski efekti
Kod ljudi je primećena dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (engl. *Prothrombin Time*, PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r vrednost iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR (engl. *International Normalized Ratio*) kalibrisan i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse.
U kliničkoj farmakološkoj studiji poništavanja farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n = 22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 i.j/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundi unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem od približno 3,5 sekundi koje je zapaženo kod PCC sa 4 faktora. Suprotno tome, PCC sa 3 faktora je imao veći i brži celokupni efekat na reverziju promena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora (videti odeljak 4.9).
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procenu farmakodinamskog efekta rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom.
Međutim, ukoliko je klinički indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Akutni koronarni sindrom (AKS)
Kliničko ispitivanje rivaroksabana osmišljeno je da bi se pokazala efikasnost rivaroksabana u sprečavanju kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara kod ispitanika sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda s povećanjem ST segmenta [engl. *ST-elevation myocardial infarction,* STEMI], infarkt miokarda bez povišenja ST segmenta [engl. *non- ST-elevation myocardial infarction,* NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U osnovnom dvostruko slepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 pacijenata bilo je nasumično raspodeljeno u odnosu 1:1:1 u jednu od tri terapijske grupe: rivaroksaban 2,5 mg oralno dva puta na dan, 5 mg oralno dva puta na dan ili placebo dva puta na dan primenjen istovremeno samo sa ASK ili sa ASK uz dodatak tienopiridina (klopidogrel ili tiklopidin). Pacijenti sa AKS, mlađi od 55 godina, morali su imati ili *diabetes mellitus* ili prethodni infarkt miokarda. Medijana trajanja terapije iznosila je 13 meseci i ukupno trajanje terapije bilo je skoro 3 godine. 93,2 % pacijenata istovremeno je primalo ASK uz dodatak tienopiridina, a 6,8 % samo ASK. Među pacijentima koji su primali dvojnu antitrombocitnu terapiju, 98,8 % primalo je klopidogrel, 0,9 % primalo je tiklopidin, a 0,3 % primalo je prasugrel. Pacijenti su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije događaja akutnog koronarnog sindroma, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula antikoagulaciona terapija.
Oba režima primene rivaroksabana, 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan, bila su delotvorna u daljem smanjivanju incidence kardiovaskularnih događaja u odnosu na standardnu antitrombocitnu terapiju. Režim doziranja od 2,5 mg dva puta na dan smanjio je smrtnost, a dokazi pokazuju da je manja doza imala manji rizik od krvarenja pa se stoga rivaroksaban od 2,5 mg dva puta na dan primenjen istovremeno samo s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili s ASK uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina preporučuje za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon AKS

sa povećanim srčanim biomarkerima.

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni parametar praćenja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Pozitivni efekat je rezultat smanjenja kardiovaskularne smrti i IM i javlja se rano sa neprekidnim efektom tokom čitavog trajanja terapije (videti Tabelu 4 i Sliku 1). Prvi sekundarni parametar praćenja (smrt iz bilo kog razloga, infarkt miokarda ili moždani udar) takođe je bio značajno smanjen. Dodatna retrospektivna analiza pokazala je nominalno značajno smanjenje stope incidencije tromboze stenta u poređenju sa placebom (vidjeti Tabelu 4). Stope incidencije glavnog ishoda bezbednosti (nekoronarni arterijski bajpas graft (CABG) TIMI veća krvarenja) bile su veće kod pacijenata lečenih rivaroksabanom nego kod pacijenata koji su primali placebo (videti Tabelu 6). Međutim, stope incidence bile su slične kod rivaroksabana i placeba za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenzije koja je zahtevala lečenje intravenskim inotropnim sredstvima i hirurških zahvata zbog krvarenja koje ne prestaje.

U Tabeli 5 prikazani su rezultati efikasnosti kod pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Rezultati bezbednosti u ovoj podgrupi pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bili su uporedivi s ukupnim rezultatima bezbednosti.

Pacijenti sa povećanim biomarkerima (troponin ili CK-MB) koji prethodno nisu imali moždani udar/TIA činili su 80% populacije uključene u ispitivanje. Rezultati ove populacije pacijenata bili su takođe u skladu sa rezultatima ukupne efikasnosti i bezbednosti primene.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti studije faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom[a)]**	
Primenjena doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dva puta dnevno, N = 5114** **n (%)** ***hazard ratio* (HR) (95% CI) p-vrednost[b)]**	**Placebo** **N = 5113** **n (%)**
Kardiovaskularna smrt, IM ili moždani udar	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Smrt iz bilo kog razloga, IM ili moždani udar	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Smrt iz bilo kog razloga	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Moždani udar	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboza stenta	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

[a)]modifikovana namera za obradu skupa za analizu (namera da se ceo skup za analizu obradi za trombozu stenta)
[b)]u odnosu na placebo; Log-rank p-vrednost
*statistički superiorno
**nominalno značajno

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

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom i podvrgnuti su PCI[a)]**	
Primenjena doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dva puta dnevno, N = 3114** **n (%)** **HR (95% CI) p-vrednost[b)]**	**Placebo** **N = 3096** **n (%)**
Kardiovaskularna smrt, IM ili moždani	153 (4,9%)	165 (5,3%)

udar	0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Smrt iz bilo kog razloga	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Moždani udar	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboza stenta	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

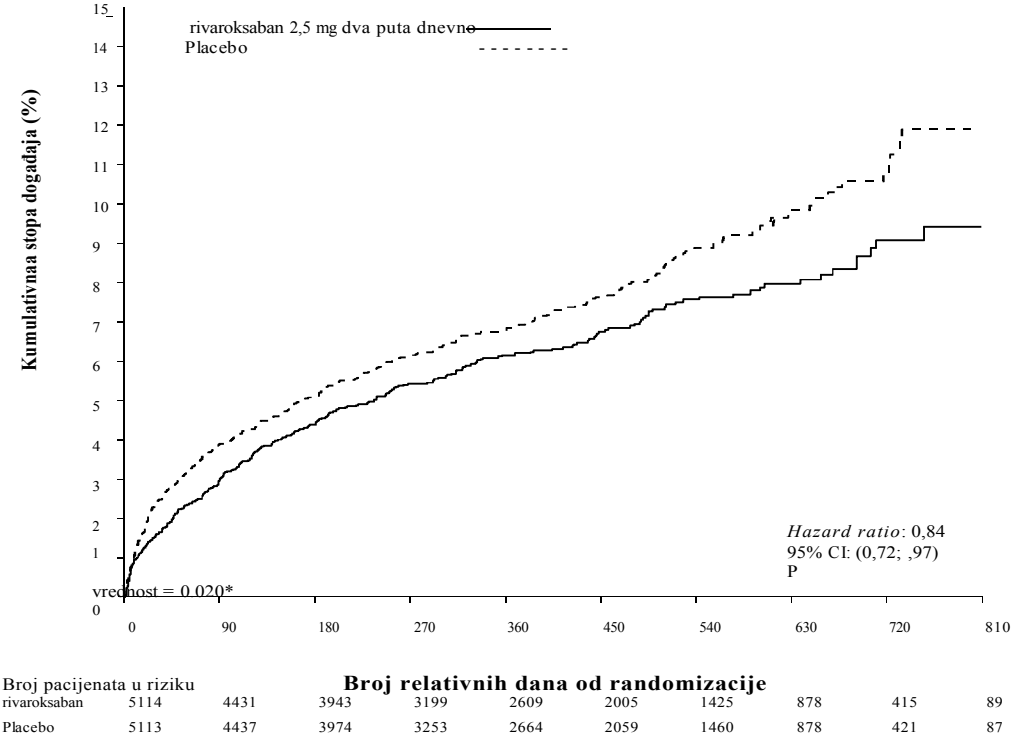
[a)]modifikovana analiza grupe pacijenata planiranih za terapiju (analiza ukupne grupe pacijenata planiranih za terapiju tromboze stenta)
[b)]u odnosu na placebo; Log-rank p-vrednost
**nominalno značajno

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

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

[a)]populacija u kojoj je ispitivana bezbednost, na terapiji
[b)]u odnosu na placebo; Log-rank p-vrednost
*statistički značajno

Slika 1: Vreme proteklo do prve pojave primarnog parametra praćenja efikasnosti (KV smrt, IM ili moždani udar)



BKA/BPA

Faza III studije COMPASS (27395 pacijenata, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazala je efikasnost i bezbednost rivaroksabana u prevenciji kompozitne smrtnosti, IM, moždanog udara kod pacijenata sa BKA ili simptomatskom BPA sa velikim rizikom od ishemijskih događaja. Pacijenti su praćeni tokom medijane od 23 meseca i najviše 3,9 godina.

Ispitanici bez kontinuirane potrebe za terapijom inhibitorom protonske pumpe bili su randomizovani u grupu koja je primala pantoprazol ili placebo. Svi pacijenti su zatim randomizovani u odnosu 1: 1: 1 u grupu koja je primala 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno i ASK 100 mg jednom dnevno, grupu koja je primala 5 mg rivaroksabana dva puta dnevno, ili grupu koja je primala samo ASK 100 mg jednom dnevno, i njima odgovarajuće grupe koje su dobijale placebo.

BKA pacijenti su imali bolest koja je zahvatila više arterija i/ili prethodni IM. Pacijenti starosti <65 godina morali su imati aterosklerozu koja zahvata najmanje dva vaskularna sloja ili ima najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika.

BPA pacijenti su imali prethodne intervencije kao što su ugradnja bajpasa ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija ekstremiteta ili stopala zbog arterijske vaskularne bolesti ili intermitentne klaudikacije sa odnosom krvnog pritiska na članku/nadlaktici <0,9 i / ili značajnu stenozu perifernih arterija ili prethodnu revaskularizaciji karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije≥ 50%.

Kriterijumi za isključivanje su uključivali potrebu za dvojnom antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije ASK ili oralnom antikoagulantnom terapijom i pacijente sa velikim rizikom od krvarenja ili srčanom insuficijencijom sa ejekcijskom frakcijom <30% ili New York Heart Association klase III ili IV, ili bilo kakvim ishemijskim, ne- lakunarnim moždanim udarom u roku od 1 meseca ili sa hemoragičnim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa 100 mg ASK jednom dnevno bio je bolji od ASK u dozi od 100 mg u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM, moždanog udara (videti Tabelu 7 i Sliku 2).

Došlo je do značajnog povećanja primarnog bezbednosnog ishoda (događaji velikog krvarenja prema modifikovanim kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) kod pacijenata koji su primali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno u kombinaciji sa 100 mg ASK jednom dnevno u

poređenju sa pacijentima koji su primali 100 mg ASK (videti Tabelu 8).
Za primarni ishod efikasnosti, uočena korist rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno poređena je sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno je HR = 0,89 (95% CI 0,7-1,1) kod pacijenata starosti ≥75 godina (učestalost: 6,3% u poređenju sa 7,0%) i HR = 0,70 (95% CI 0,6-0,8) kod pacijenata starosti <75 godina (3,6% u poređenju sa 5,0%). Za veliko krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH, uočeno povećanje rizika je bilo HR = 2,12 (95% CI 1,5-3,0) kod pacijenata ≥75 godina (5,2% u poređenju sa 2,5%) i HR = 1,53 (95% CI 1,2-1,9) kod pacijenata <75 godina (2,6% u poređenju sa 1,7%).

Primena pantoprazola u dozi od 40 mg jednom dnevno kao dodatak lečenju ispitivanim antitrombotikom kod pacijenata bez kliničke potrebe za inhibitorima protonske pumpe nije pokazala korist u prevenciji događaja vezanih za gornji deo gastrointestinalnog trakta (tj. kombinacije krvarenja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ulceracije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta); stopa incidence događaja vezanih za gornji deo gastrointestinalnog trakta bila je 0,39/100 pacijent-godina u grupi koja je primala pantoprazol 40 mg jednom dnevno i 0,44/100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo jednom dnevno.

Tabela 7: Rezultati efikasnosti faze III studije COMPASS

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti sa BKA/BPA[a)]**					
Terapijska doza	**rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno N = 9152**		**ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno N = 9126**			
	Pacijenti sa događajima	**KM %**	**Pacijenti sa događajima**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-vrednost[b)]**
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004 *
- Moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- Infarkt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrtnost iz bilo kog uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

[a)]analiza grupe pacijenata planirane za lečenje, primarne analize
[b)]u odnosu na ASK u dozi od 100 mg; Log-Rank p-vrednost
*Smanjenje primarnog ishoda efikasnosti bilo je statistički superiorno.
CI: interval pouzdanosti; KM %: *Kaplan-Meier*-ova procena rizika kumulativne incidencije izračunatog nakon 900 dana

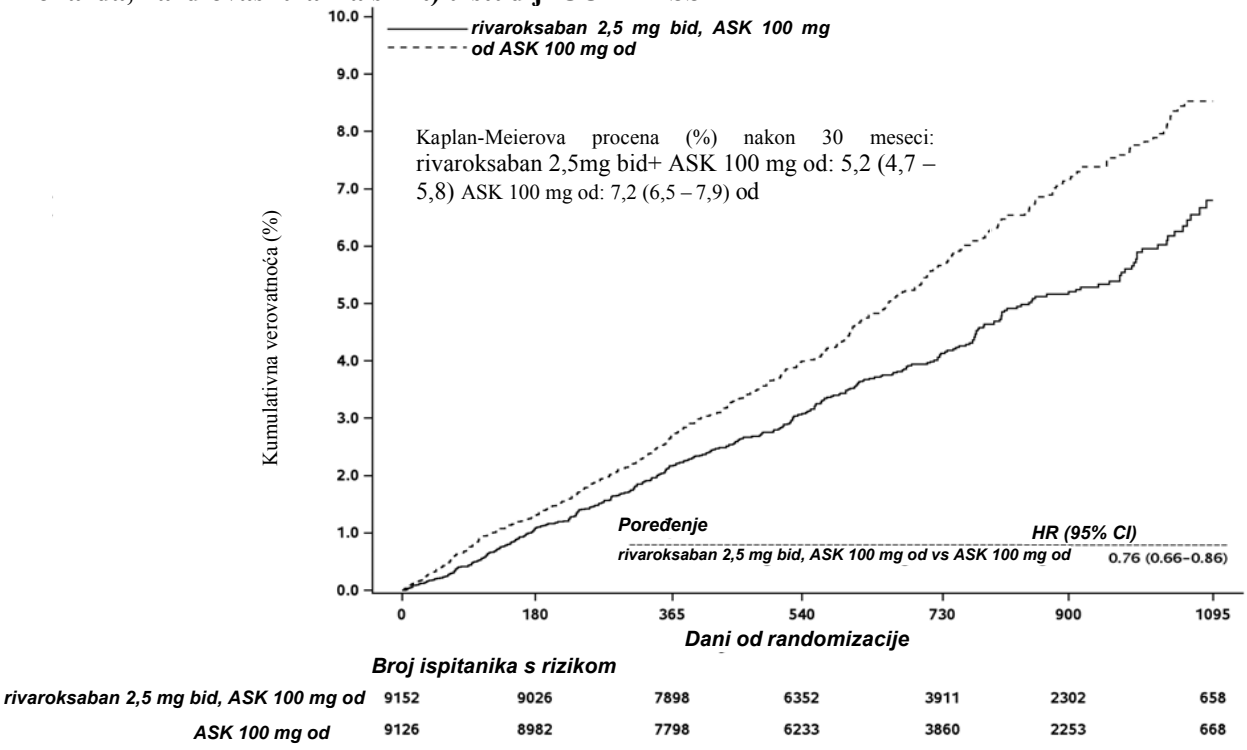
Tabela 8: Rezultati bezbednosti studije faze III COMPASS

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti sa BKA/BPA[a)]**		
Terapijska doza	**rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno**	**ASK 100 mg jednom dnevno N = 9126**	***Hazard ratio* (95 % CI) p-vrednost[b)]**

	u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno, N = 9152 n (kum. rizik %)	n (kum.rizik %)	
Veliko krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritični organ (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na mestu hirurške intervencije koja je zahtevala ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Sa noćenjem u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

[a)]analiza grupe pacijenata planirane za lečenje, primarne analize
[b)]u odnosu na ASK 100 mg; Log-Rank p-vrednost
CI: interval pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidencije (*Kaplan-Meier*-ova procena) nakon 30 meseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

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



bid: dva puta na dan; od: jedanput na dan; CI: raspon pouzdanosti

Pacijenti nakon nedavne procedure revaskulariyacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA
U pivotalnom dvostruko slepom ispitivanju **VOYAGER PAD** faze III, 6564 pacijenata nakon nedavne uspešne procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta (hirurške ili endovaskularne uključujući hibridne procedure) zbog simptomatske bolesti perifernih arterija nasumično su raspoređeni u jednu od dve grupe za antitrombocitnu terapiju: rivaroksaban 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno, ili ASK 100 mg jednom dnevno, u odnosu 1:1. Pacijentima je dozvoljeno da dodatno primaju standardnu dozu klopidogrela jednom dnevno do 6 meseci. Cilj studije je bio da pokaže efikasnost i bezbednost rivaroksabana plus ASK za prevenciju infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta ili velike amputacije vaskularne etiologije kod pacijenata posle nedavnih uspešnih procedura revaskularizacije donjih ekstremiteta zbog simptomatske bolesti perifernih arterija. Uključeni su pacijenti starosti ≥ 50 godina sa dokumentovanom umerenom do teškom simptomatskom aterosklerotskom bolešću perifernih arterija donjih ekstremiteta dokazanom na svim sledećim nivoima: kliničkom (tj. funkcionalna ograničenja), anatomskom (tj. slikoviti dokazi BPA distalno od spoljašnje ilijačne arterije) i hemodinamskom (indeks članak-nadlaktica [engl. *Ankle-brachial index*, ABI] ≤ 0,80 ili indeks prst na nozi-nadlaktica [TBI] ≤ 0,60 za pacijente bez prethodne istorije revaskularizacije ekstremiteta ili ABI ≤ 0,85 ili TBI ≤ 0,65 za pacijente sa prethodnom istorijom revaskularizacije ekstremiteta). Pacijenti kojima je potrebna dvostruka antitrombocitna terapija u trajanju > 6 meseci, ili bilo koja dodatna antitrombocitna terapija osim ASK i klopidogrela, ili oralna antikoagulantna terapija, kao i pacijenti sa intrakranijalnim krvarenjem, moždanim udarom ili TIA u anamnezi, ili pacijenti sa eGFR<15 mL/min bili su isključeni.
Prosečno trajanje praćenja bilo je 24 meseca, a maksimalno praćenje je bilo 4,1 godina. Prosečna starost uključenih pacijenata bila je 67 godina, a 17% populacije pacijenata bilo je starosti > 75 godina. Medijana vremena od procedure indeksne revaskularizacije do početka terapije u studiji bilo je 5 dana u ukupnoj populaciji (6 dana nakon hirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući hibridne procedure). Sve u svemu, 53,0% pacijenata primalo je kratkotrajnu terapiju klopidogrelom sa medijanom trajanja 31 dan. Prema protokolu studije, lečenje u studiji može da se započne što je pre moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspešne kvalifikacione procedure revaskularizacije i kada je hemostaza osigurana.
Rivaroksaban u dozi 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi 100 mg jednom dnevno bio je bolji u smenjenju primarnog kompozitnog ishoda infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije vaskularne etiologije u poređenju sa primenom same ASK (videti tabelu 9). Primarni ishod bezbednosti TIMI velikih događaja krvarenja je bio povećan kod pacijenata lečenih rivaroksabanom i ASK, bez povećanja krvarenja sa smrtnim ishodom ili intrakranijalnog krvarenja (videti tabelu 10). Sekundarni ishodi efikasnosti su testirani po unapred određenom, hijerarhijskom redosledu (videti tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti iz faze III VOYAGER PAD

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti nakon nedavnih procedura revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske bolesti perifernih arterija[a)]**		
Terapijska doza	**Rivarkosaban 2,5 mg primenjen dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno** **N = 3286** **n (kum. rizik %)[c)]**	**ASK 100 mg jednom dnevno** **N = 3278** **n (kum. rizik %)[c)]**	***Hazard ratio* (95% CI)[d)]**
Primarni ishod efikasnosti[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76; 0,96)** **p = 0,0043[e)]***
- Infarkt miokarda	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ishemijski moždani udar	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63; 1,19)
- Kardiovaskularna smrt	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93; 1,40)
-Akutna ishemija	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)

ekstremiteta[f)]			
- Velika amputacija vaskularne etiologije	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundarni ishod efikasnosti			
Neplanirana revaskularizacija indeksnog ekstremiteta za ponavljajuću ishemiju ekstremiteta	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140[e)]*
Hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (ili donjeg ekstremiteta) trombotičke prirode	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001[e)]*
Smrt zbog bilo kog uzroka	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE događaji	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37; 1,00)

[a)]analiza grupe pacijenata planirane za lečenje, primarne analize, ICAC odluka
[b)]kombinacija infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznat uzrok smrti), akutna ishemija ekstremitea i velike amputacije vaskularne etiologije
[c)]razmatra se samo prvo pojavljivanje ishoda događaja koji se analizira u okviru opsega podataka od subjekta
[d)]HR (95% CI) je zasnovan na *Cox*-ovom modelu proporcionalnih opasnosti stratifikovanom po tipu procedure i upotrebi klopidogrela u terapiji kao jedinom opcijom
[e)]Jednostrana p-vrednost je zasnovana na *log-rank* testu stratifikovanom po tipu procedure i upotrebi klopidogrela u terapiji.
[f)]Akutna ishemija ekstremiteta se definiše kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije ekstremiteta, bilo sa novim deficitom pulsa ili zahtevom za terapijsku intervenciju (tj. trombolizu ili trombektomiju, ili hitnu revaskularizaciju), što dovodi do hospitalizacije
*Smanjenje ishoda efikasnosti bilo je statistički superiorno.
CI: interval pouzdanosti ; ICAC: Nezavisna komisija za kliničko odlučivanje (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*)

Tabela 10: Rezultati procene bezbednosti iz faze III VOYAGER PAD

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti nakon nedavnih procedura revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske bolesti perifernih arterija[a)]**		
Terapijska doza	**Rivarkosaban 2,5 mg primenjen dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno** **N = 3256** **n (kum. rizik %)[b)]**	**ASK 100 mg jednom dnevno** **N = 3248** **n (kum. rizik %)[b)]**	***Hazard ratio* (95% CI)[c)]** **p-vrednost[d)]**
TIMI veliko krvarenje (CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranijalno krvarenje	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
Otvoreno krvarenje povezano sa padom Hb ≥ 5g/dL / Hct ≥ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH veliko krvarenje	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Krvarenja sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Krvarenje u kritični organ	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)

bez smrtnog ishoda			
ISTH klinički značajno krvarenje koje nije veliko	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

[a)]Skup podataka za analizu bezbednosti primene (svi randomizovani pacijenti sa najmanje jednom dozom ispitivanog leka), ICAC: Nezavisna komisija za kliničko odlučivanje
[b)]n = broj pacijenata sa događajem, N = broj pacijenata sa rizikom % = 100*n/N, n/100p-godina = odnos broja pacijenata sa incidentnim događajem/kumulativno vreme rizika
[c)]HR (95% CI) je zasnovan na Cox-ovom modelu proporcionalnih pasnosti stratifikovan po tipu procedure i upotrebi klopidogrela u terapiji kao jedniom opcijom
[d)]Dvostrana p-vrednost je zasnovana na *log-rank* testu stratifikovanom po tipu procedure i upotrebi klopidogrela u terapiji

Pacijenti sa BKA koji imaju srčanu insuficijenciju

COMMANDER HF ispitivanje uključilo je 5022 pacijenata sa srčanom insuficijencijom i značajnom bolešću koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčane insuficijencije, koji su randomizovani u jednu od dve grupe: rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan (N = 2507) ili placebo (N = 2515). Ukupna medijana trajanja lečenja bila je 504 dana. Pacijenti su morali da imaju simptomatsku srčanu insuficijenciju najmanje 3 meseca i ejekcionu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) ≤40% tokom jedne godine od uključenja. Medijana početnih vrednosti ejekcione frakcije bila je 34% (interkvartilni raspon 28% - 38%), a 53% ispitanika bili su, prema NYHA klasifikaciji kategorije III ili IV.
Primarna analiza efikasnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata smrtnost iz bilo kog razloga, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između grupe koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan i grupe koja je primala placebo sa HR = 0,94 (95% CI 0,84 - 1,05), p = 0,270. Za smrtnost iz bilo kog uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 pacijent-godina; 11,41 prema 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 - 1,10; p = 0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 pacijent-godina (rivaroksaban u odnosu na placebo) bila je 2,08 prema 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08; p = 0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 pacijent-godina bila je 1,08 prema 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95; p = 0,023). Glavni ishod bezbednosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata krvarenja sa smrtnim ishodom ili krvarenja u kritični prostor s mogućnošću trajnog invaliditeta) javio se kod 18 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan i kod 23 (0,9%) pacijenata u grupi koja je primala placebo (HR = 0,80; 95% CI 0,43 - 1,49; p = 0,484). Veliko krvarenje, prema kriterijima ISTH-a, značajno je povećano u grupi s rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 pacijent-godina: 2,04 prema 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 - 2,39; p = 0,003).
Kod pacijenata sa blagom i umerenom srčanom insuficijencijom učinci lečenja za podgrupe iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz celokupne ispitivane populacije (videti odeljak BKA/BPA).

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slepom procenom mera ishoda, rivaroksaban je bio upoređivan sa varfarinom kod pacijenata sa anamnezom tromboze kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom i imaju veliki rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitiela i anti-beta2-glikoprotein-I antitiela). Studija je nakon uključivanja 120 pacijenata završena prevremeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 ispitanika (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 mL/min), a u grupu koja je primala varfarin 61 pacijent (INR 2,0 - 3,0). Tromboembolijski događaji pojavili su se kod 12% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. Kod 4 pacijenta (7%) iz grupe koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenta (3 %) iz grupe koja je primala varfarin došlo je do velikog krvarenja.

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lekove je izuzela 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 pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) koja se postiže 2-4 sata posle uzimanja tablete.
Oralna resorpcija rivaroksabana je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove – uzimanje natašte/posle jela. Uzimanje leka sa hranom ne remeti PIK ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 i 10 mg. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.
Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije sa povećanjem doze. Ovo je više izraženo u kada se lek uzima natašte nego nakon obroka.
Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umerena sa interindividualnom varijabilnošću između pojedinaca (CV%) u rasponu od 30% do 40%.
Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje PIK vrednosti od 29% i C_{max} vrednosti od 56% je uočeno u poređenju tablete i rivaroksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga, primenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i izloženosti rivaroksabanu.
Bioraspoloživost (preko vrednostiPIK i C_{max}) je uporediva za dozu od 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomešana sa kašom od jabuke, ili suspendovanog u vodi i primenjenog pomoću gastrične sonde, nakon čega je unet tečni obrok, u odnosu na primenu cele tablete. Oslanjajući se na dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se mogu primeniti i na manje doze rivaroksabana.

Distribucija
Stepen vezivanja rivaroksabana za proteine plazme kod ljudi je veliki i dostiže približno 92-95%, pri čemu je serumski albumin glavni prenosilac. Volumen distribucije je srednje veličine, sa V_{SS} od približno 50 litara.

Biotransformacija i eliminacija
Približno 2/3 unete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše putem bubrega, a polovina fecesom. Preostala 1/3 unete doze leka izlučuje se direktno putem bubrega, u neizmenjenom aktivnom obliku koji se može naći u urinu, pretežno kao posledica aktivne renalne sekrecije.
Rivaroksaban se metaboliše preko CYP3A4, CYP2J2 i CYP-nezavisnih mehanizama. Oksidativna razgradnja morfolinonskog dela molekula i hidroliza amidnih veza predstavljaju glavne puteve biotransformacije. Prema rezultatima *in vitro* studija, rivaroksaban je supstrat za transportne proteine P-gp (*P-glycoprotein*) i Bcrp (engl. *Breast cancer resistance protein*).
Neizmenjeni rivaroksaban je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez drugih glavnih ili aktivnih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od približno 10 L/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Posle intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi 4,5 sata. Nakon oralne primene eliminacija zavisi od brzine resorpcije leka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

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

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

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

Etničke razlike
Nema klinički značajnih inter-etničkih razlika između pacijenata pripadnika bele rase, pripadnika crne rase (Afroamerikanci), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre
Pacijenti sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovana kao Child Pugh stadijum A) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u proseku, povećanje vrednosti PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je skoro uporedivo sa vrednostima za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom i sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovana kao Child Pugh stadijum B), srednja vrednost PIK rivaroksabana značajno je bila povećana 2,3 puta u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika.
PIK slobodne frakcije leka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, bila je manja i renalna eliminacija rivaroksabana, slično kao kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre.
Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima; PT je slično povećan za faktor 2,1. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posledicu strmiji PK/PD odnos između koncentracije i PT.
Rivaroksaban je kontraindikovan kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom jetre Child Pugh stadijuma B i C (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
Izloženost rivaroksabanu povećavala se u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu merenja 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 (PIK) bile su povećane 1,4; 1,5 i 1,6 puta, redom. Odgovarajuće povećanje farmakodinamskog odgovora bilo je više izraženo. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 i 2,0, redom, u poređenju sa zdravim ispitanicima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3; 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.
Ne očekuje se da se rivaroksaban gubi pri dijalizi zbog toga što se u velikoj meri vezuje za proteine plazme.
Ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata čiji je klirens kreatinina < 15 mL/min.
Rivaroksaban se primenjuje uz mere opreza kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 15 do 29 mL/min (videti odeljak 4.4).

<u>Farmakokinetički podaci kod pacijenata</u>
Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno za prevenciju aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa AKS-om, geometrijska sredina koncentracije (90% interval predviđanja) 2 - 4 sata i oko 12 sati nakon primene doze (što grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) iznosila je 47 (13 – 123) i 9,2 (4,4 - 18) mikrograma/L.

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

Pedijatrijska populacija
Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina bezbednost i efikasnost nisu ustanovljene u indikaciji AKS i BKA/BPA.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.
Efekti dobijeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi sa klinički značajnim vrednostima izloženosti.
Kod pacova nije primećen uticaj na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost koja je rezultat farmakološkog mehanizma dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak posle implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svetle mrlje na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama leka u plazmi. U studijama pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, primećena je smanjena sposobnost preživljavanja okota u dozama koje su bile toksične za majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Manitol;
Celuloza, mikrokristalna;
Makrogol 8000;
Poloksamer;
Natrijum-laurilsulfat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-stearilfumarat.

Film obloga tablete:
Hipromeloza;
Makrogol 4000;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC/PVC//Al) sa 14 film tableta, obeležen sa danima u nedelji (kalendarsko pakovanje).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta), Kartica sa upozorenjima za pacijenta i Uputstvo za lek.

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

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

Usitnjavanje tableta
Tablete rivaroksabana mogu se usitniti i suspendovati u 50 mL vode i primeniti kroz nazogastričnu ili želudačnu sondu za hranjenje, nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je potrebno isprati vodom. Kako resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja aktivne supstance, potrebno je izbegavati primenu rivaroksabana distalno od želuca, jer to može rezultirati smanjenom resorpcijom, a time i smanjenom izloženošću aktivnoj supstanci. Neposredno nakon primene tableta u dozi od 2,5 mg nije potrebna enteraplna ishrana.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

001509107 2025

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

Datum prve dozvole: 31.08.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 22.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.