

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Xerdoxo[®], 10 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, blago bikonveksne film tablete, smeđe-crvene boje, sa utisnutom oznakom „10“ sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena (ugradnji veštačkog kuka ili kolena).

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (videti odeljak 4.4 za informacije o primeni kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa PE).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

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

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

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

Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE

Preporučena doza za početnu terapiju akutne TDV ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje, nakon čega sledi 20 mg jednom dnevno za nastavak terapije i prevenciju rekurentne TDV i PE.

Kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 meseca), treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su izazvane većim prolaznim faktorom rizika (npr. nedavna velika operacija ili trauma).

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- provocirane TDV ili PE koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- neprovocirane TDV ili PE ili
- pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg jednom dnevno (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci).

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20 mg jednom dnevno razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti kod kojih se, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvila rekurentna TDV ili PE.

Trajanje terapije i odabir doze treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno nakon pažljive procene odnosa koristi od lečenja i rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

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

Ako se propusti doza tokom faze terapije sa 15 mg dva puta dnevno (1. – 21. dan), pacijent treba odmah da uzme lek Xerdoxo da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Xerdoxo dnevno.

U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.

Ako se propusti doza tokom faze terapije kada lek treba da se koristi jednom dnevno, pacijent treba odmah da uzme lek Xerdoxo i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne sme se uzimati dvostruka doza tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelaz sa antagonista vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists, VKA) na lek Xerdoxo

Pacijenti koji su na terapiji TDV, PE i prevenciji rekurencije, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom Xerdoxo treba da započnu kada je vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR) $\leq 2,5$.

Prilikom prelaska pacijenta sa VKA na lek Xerdoxo, INR vrednosti će nakon unosa leka Xerdoxo biti lažno povećane. INR nije validan 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 antikoagulant 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 $\geq 2,0$. 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 vremeprekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prelaz sa leka Xerdoxo na parenteralne antikoagulanse

Potrebno je prekinuti uzimanje leka Xerdoxo i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa 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).

- za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena, nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina 50-80 mL/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) (videti odeljak 5.2).

- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE, nije potrebno menjati preporučenu dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min) (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa umerenim (30-49 mL/min) ili teškim (15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega: pacijente treba lečiti sa 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Posle toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno, ukoliko se proceni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Telesna masa

Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle pacijente (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Tablete leka Xerdoxo 10 mg mogu se uzimati uz obroke ili nezavisno od obroka (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Usitnjavanje tableta

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

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

4.3. Kontraindikacije

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

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezije ili stanja ukoliko se smatra da predstavljaju sa značajan rizik za pojavu velikog krvarenja. Ovo može uključiti trenutne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, pristustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnje hirurške intervencije na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ezofagealne variksi 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).

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

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, treba pažljivo pratiti znake krvarenja kod pacijenta koji koriste lek Xerdoxo. 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 terapijom sa VKA. Stoga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo biti

značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i procenu kliničkog značaja vidljivih krvarenja, kada se to proceni odgovarajućim.

Kako je detaljnije prikazano u nastavku teksta, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemije nakon započinjanja terapije (videti odeljak 4.8).). Kod pacijenata koji primaju lek Xerdoxo zbog prevencije venske tromboembolije nakon elektivne hirurške intervencije ugradnje veštačkog kuka ili kolena, to se može sprovesti redovnim lekarskim pregledima pacijenata, pažljivim praćenjem drenaže hirurške rane, kao i povremenim merenjem hemoglobina. Pri svakom neobjašnjivom smanjenju vrednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je 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 kliničkim odlukama, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju (vidjeti 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, itraconazola, 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), acetylsalicilne kiseline (ASK) 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 odeljak 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i drugi antitrombotički lekovi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijentima 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.

Pacijenti sa karcinomom

Pacijenti sa malignim bolestima mogu istovremeno imati i povećan rizik od krvarenja i tromboza. Kod pacijenata sa aktivnim kancerom, korist antitrombotske 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, povezuju se

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; stoga nema podataka koji bi potvrdili da rivaroksaban obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Xerdoxo se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

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

Hirurški zahvat zbog preloma kuka

Nisu sprovedena intervensijska klinička ispitivanja sa rivaroksabanom kod pacijenata podvrgnutih hirurškoj intervenciji zbog preloma kuka, kojima bi se procenili efikasnost i bezbednost leka.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom ili pacijenti kojima su potrebne tromboliza ili plućna embolektomija

Lek Xerdoxo se ne preporučuje kao druga terapijska opcija nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju jer efikasnost i bezbednost rivaroksabana u tim kliničkim situacijama nisu potvrđene.

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 istovremen 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.

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).

Najmanje 18 sati mora proći od poslednje primene rivaroksabana pre vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana.

Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primena rivaroksabana mora se odložiti za 24 sata.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije koje nisu elektivna hirurška intervencija ugradnje veštačkog kuka ili kolena

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lekom Xerdoxo 10 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, što mora biti zasnovano na kliničkoj proceni lekara.

Ako se procedura ne može odložiti, potrebno je izvršiti procenu povećanog rizika od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Terapiju lekom Xerdoxo treba ponovo započeti što je pre moguće 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 odeljak 5.2).

Dermatološke reakcije

U toku postmarketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Steven-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, itraconazol, 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 pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata (za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega videti odeljak 4.4).

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

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje 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 u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umereno inhibira CYP3A4, povećao je srednju PIK vrednost 1,4 puta i srednji C_{max} 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije klinički značajna za većinu pacijenata, 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 krvarenja kod istovremene primene rivaroksabana sa SSRI ili SNRI zbog prijavljenih efekata ovih lekova na trombocite. Kod istovremene primene SSRI/SNRI i rivaroksabana u kliničkim ispitivanjima, primećena je numerički veća stopa 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.

Za 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 kantaron) 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
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција 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 atrijskom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10 225	5 mg ili 10 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili ASK i klopidoogrel ili tiklopidin	31 mesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	18 244	5 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 meseci
	3256**	5mg primenjeno 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 ($\geq 4\%$) 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 atrijskom fibrilacijom	28 na 100 pacijent-godina	2,5 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	22 na 100 pacijent-godina	1,4 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata sa	6,7 na 100 pacijent-	0,15 na 100

BKA/BPA	godina	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 selektivan 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 ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu 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 intrakranijalno 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				
Povećanje 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), holeskleroza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimioza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		<i>Stevens- Johnson</i> -ov sindrom/toksi čna epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetu ^A	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartiment 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 krvi)				Insuficijencija bubrega/akutna insuficijencija bubreganakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana sa antikoagulansima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura ^A , periferni edem, smanjena opšta snaga i energija	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovan edem ^A		

(uključujući zamor i asteniju)				
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		

^Auočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena

^Buočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina

^Cuočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotskih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije)

*Primenjen je unapred određeni selektivni pristup 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

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 suprat terapijskim 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 dezmozpresina 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 ekstrinzički (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 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.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji, 5/95 percentila protrombinskog vremena (koristeći reagens Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme maksimalnog dejstva) rangirano je od 13 do 25 s (početne vrednosti pre intervencije bile su 12 do 15 s).

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 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 trombotoplastinsko 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

Prevenција venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena

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

Terapija rivaroksabanom u dozi od 10 mg, jednom dnevno, prva doza primenjena 6 sati posle hirurške intervencije, poređena je sa terapijom enoksaparinom u dozi od 40 mg, jednom dnevno, prva doza 12 sati pre hirurške intervencije.

U fazi III sve tri studije (videti Tabelu 4), rivaroksaban je značajno smanjivao učestalost svih VTE događaja, ukupno (bilo koja venografski dokazana ili simptomatska TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod) i učestalost glavnih VTE događaja (proksimalna TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod usled VTE), kao unapred određenih primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti. Osim toga, u sve tri studije, učestalost simptomatske VTE (simptomatska TDV, PE bez smrtnog ishoda, smrtni ishod usled VTE) bila je manja kod pacijenata lečenih rivaroksabanom u poređenju sa pacijentima koji su dobijali enoksaparin.

Glavni parametar bezbednosti, obilno krvarenje, bilo je slične učestalosti kod pacijenata koji su lečeni rivaroksabanom u dozi od 10 mg u poređenju sa onima koji su dobijali enoksaparin u dozi od 40 mg.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populacija uključena u studiju	4541 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kuka			2509 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kuka			2531 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kolena		
Terapijska doza i trajanje	Rivaroksaban 10 mg,	Enoksaparin 40 mg,	p	Rivaroksaban 10 mg,	Enoksaparin 40 mg,	p	Rivaroksaban 10 mg,	Enoksaparin 40 mg,	p

lečenja posle intervencij e	jednom dnevno 35±4 dana	jednom dnevno 35±4 dana		jednom dnevno 35±4 dana	jednom dnevno 12±2 dana		jednom dnevno 12±2 dana	jednom dnevno 12±2 dana	
Svi VTE događaji	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,0 01	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,0 01	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,0 01
Veći VTE događaji	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,0 01	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,0 01	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,0 1
Simptoma tski VTE događaji	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Obilna krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Analiza objedinjenih rezultata faza III studija potvrdila je rezultate dobijene u pojedinačnim studijama u odnosu na smanjenje svih VTE događaja, većih VTE događaja i simptomatskih VTE događaja sa rivaroksabanom 10 mg, jednom dnevno, u poređenju sa enoksaparinom 40 mg, jednom dnevno.

Kao dodatak RECORD programu faze III, nakon stavljanja leka u promet, sprovedeno je neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte (XAMOS) kod 17413 pacijenata podvrgnutih velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji kuka ili kolena, da bi se rivaroksaban uporedio sa drugom farmakološkom trombopofilaksom (standardna terapija) u uslovima stvarnog života. Simptomatska venska tromboembolija se pojavila kod 57 (0,6%) pacijenata u grupi lečenoj rivaroksabanom (n = 8778) i 88 (1,0%) pacijenata u grupi na standardnoj terapiji (n = 8635; *hazard ratio* (HR) 0,63; 95% CI 0,43-0,91); populacija u kojoj je ispitivana bezbednost). Obilno krvarenje pojavilo se kod 35 (0,4%) i 29 (0,3%) pacijenata u grupi na rivaroksabanu i standardnoj terapiji (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Stoga su rezultati bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE

Klinički program rivaroksabana osmišljen je tako da pokaže efikasnost ovog leka u inicijalnom lečenju, nastavku terapije akutne TDV i PE i u prevenciji rekurencije.

U ispitivanje je uključeno preko 12800 pacijenata u četiri randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* i *Einstein Choice*) a dodatno je sprovedena i unapred definisana zbirna analiza *Einstein DVT* i *Einstein PE* studija. Ukupno zbirno trajanje terapije u svim studijama je bilo do 21 mesec.

U *Einstein DVT* studiji uključeno je 3449 pacijenata sa akutnom TDV kod kojih je ispitivana terapija TDV i prevencija rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskim PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Terapija je trajala 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

Tokom prve 3 nedelje terapije akutne TDV, primenjivan je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U *Einstein PE* studiju uključeno je 4832 pacijenta sa akutnom PE kod kojih je ispitivana terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE. Terapija je trajala 3,6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

Za inicijalnu terapiju akutne PE primenjivan je rivaroksaban u dozi od 15 mg dnevno tokom tri nedelje, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obe studije, *Einstein DTV* i *Enstein PE* u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primenjenog najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K dok nije postignuta vrednost PT/INR u terapijskom opsegu ($\geq 2,0$). Terapija je nastavljena antagonistom vitamina K prilagođene doze radi održavanja vrednosti PT/INR unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiju kod 1197 pacijenata sa TDV ili PE ispitivana je prevencija rekurentne TDV i PE. Terapija je trajala 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. Primena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno je upoređivana sa placebom.

U studijama *Einstein DVT*, *PE* i *Extension* korišćeni su isti unapred definisani primarni i sekundarni ishodi efikasnosti. Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili PE sa smrtnim ishodom i PE bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je bio definisan kao zbir rekurentne TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtnosti usled svih uzroka.

U *Einstein Choice* studiji, 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE, koji su završili 6-12 meseci antikoagulantne terapije, ispitivano je u prevenciju PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak primene terapijskih doza antikoagulanasa bili su isključeni iz studije. Prevencija je trajala do 12 meseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje doze rivaroksabana od 20 mg i doze rivaroksabana od 10 mg primenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primenjene jednom dnevno.

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

U *Einstein DVT* studiji (videti Tabelu 5), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); *hazard ratio*: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test superiornosti)). Unapred specifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) je prijavljena uz *hazard ratio* 0,67 (95% CI: 0,47 – 0,95), nominalna p vrednost $p = 0,027$ u korist rivaroksabana. INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosekom 60,3% vremena za prosečno trajanje terapije od 189 dana i 55,4%, 60,1%, i 62,8% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6 odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između vrednosti prosečnog centralnog TTR-a (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE ($P = 0,932$ za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Stope učestalosti za primarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna), kao i sekundarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) bili su slični za obe terapijske grupe.

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

Populacija uključena u studiju	3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban ^a 3, 6 ili 12 meseci N = 1731	Enoksaparin/VKA ^b 3, 6 ili 12 meseci N = 1718
Simptomatska rekurentna VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomatska rekurentna PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomatska rekurentna TDV	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomatski PE i TDV	1 (0,1%)	0
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se ne može isključiti PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Obilna krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^aRivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje posle čega sledi 20 mg jednom dnevno

^bEnoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlja terapija sa VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost u odnosu na unapred određeni HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042),

p = 0,076 (superiornost)

U *Einstein PE* studiji (videti Tabelu 6) rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na 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 od 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna p vrednost p = 0,275). INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega prosečno 63% vremena za prosečno trajanje terapije od 215 dana i 57%, 62% i 65% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosečnog centralnog TTR (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE (P = 0,082 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, HR sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

Populacija uključena u studiju	4832 pacijenata sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban ^a 3,6 ili 12 meseci N = 2419	Enoksaparin/VKA ^b 3,6 ili 12 meseci 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 se PE ne može isključiti	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Obilna krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^aRivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno

^bEnoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja terapija sa VKA

*p < 0,0026 (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

Populacija uključena u studiju	8281 pacijenata sa akutnom simptomatskom TDV ili PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	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 se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenja koje nije obilno	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Obilna krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^aRivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno

^bEnoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlja terapija sa VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

U *Einstein Extension* studiji (videti Tabelu 8), rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) nije postojala značajno brojno veća stopa incidence za pacijente na terapiji rivaroksabanom 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) su pokazali veće stope učestalosti za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

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

Populacija uključena u studiju	1197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje terapije	rivaroksaban ^a 6 ili 12 meseci N = 602	Placebo 6 ili 12 meseci N = 594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna TDV	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Obilna krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^aRivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno

* $p < 0,0001$ (superiornost), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

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

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

Populacija uključena u studiju	3396 pacijenata koji su nastavili prevenciju rekurentne venske tromboembolije
--------------------------------	---

Terapijska doza	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 se PE ne može isključiti	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja ne obuhvata CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Obilna krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili obilna krvarenja (<i>ukupna klinička korist</i>)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR = 0,34 (0,20-0,59)

**p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu 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 ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominalno)

++ rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR = 0,32 (0,18-0,55), p = 0,0001 (nominalno)

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

Ovi rezultati u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja leka u promet, rivaroksaban je primenjivan za lečenje i prevenciju TDV i PE kod više od 40000 pacijenata iz 4 zemlje, bez karcinoma u anamnezi. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije, bila je u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) u Velikoj Britaniji do 2,30 (95% CI 2,22-2,51) u Nemačkoj. Stopa događaja na 100 pacijent-godina koja se odnosila na hospitalizaciju usled krvarenja iznosila je 0,31 (95% CI 0,23-0,74) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) za gastrointestinalna krvarenja, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) za

urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31-0,54) za ostala krvarenja.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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 dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom i imaju veliki rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta2-glikoprotein-I antitela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 pacijenata završeno 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 obilnog 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 deo 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 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%, osim na dan hirurške intervencije i narednog dana kada je varijabilnost izloženosti leku velika (70%).

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 rivaroksabana.

Bioraspoloživost (preko vrednosti PIK i C_{max}) je uporediva za 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, porast vrednosti PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je skoro uporedivo sa vrednostima za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom 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 kontraindikovano 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 bio 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).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 10 mg jedanput na dan za prevenciju venske tromboembolije geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2-4 sata i oko 24 sata nakon primene doze (grubo predstavljajući maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) bila je 101 (7-273), odnosno 14 (4-51) 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 mikrograma/L). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata, na početne vrednosti faktora Xa i PT uticala je operacija koja je dovela do razlike u koncentracija-PT nagibu između dana nakon operacije i stanja ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički 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, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj 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 nalazi 1 blister sa 14 film tableta (ukupno 14 film tableta) ili dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 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 doze pripremljene od usitnjenih tableta rivaroksabana u dozi od 10 mg nije potrebna enteralna 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

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 14 x (10 mg): 001509672 2025

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 28 x (10 mg): 001510393 2025

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

Datum prve dozvole:

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 14 x (10 mg): 31.08.2020.

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 28 x (10 mg): 31.08.2020.

Datum poslednje obnove dozvole:

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 14 x (10 mg): 22.10.2025.

Xerdoxo, 10 mg, film tablete, 28 x (10 mg): 22.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.