

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Elmasthan[®], 2,5 mg, film tablete
INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 29 mg laktoze, videti odeljak 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Okrugle, bikonveksne film tablete, svetložute boje, sa utisnutom oznakom "2.5" na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Elmasthan, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK), je indikovano u prevenciji aterotrombotskih 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 Elmasthan 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 Elmastan 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 Elmastan 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.

- Akutni koronarni sindrom (AKS), bolest koronarnih arterija (BKA)/bolest perifernih arterija (BPA)

Istovremena primena sa antitrombocitnom terapijom

Kod pacijenata sa akutnim trombotičkim događajem ili hirurškom intervencijom na krvnim sudovima, kod kojih postoji potreba za dvojnou antitrombocitnom terapijom, nastavak primene leka Elmastan 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 Elmastan 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno u kombinaciji sa dvojnou anitrombocitnom terapijom, ispitivana je kod pacijenata:

- sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom u kombinaciji sa ASK uz istovremenu primenu klopido grela/tiklopidina (*videti odeljak 4.1*) i
- nakon nedavno urađene procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA u kombinaciji sa ASK i, ako je primenljivo, kratkotrajnom upotrebom klopido grela (*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.

Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K antagonists, VKA) na terapiju lekom Elmastan

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

Prelazak sa terapije lekom Elmastan na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaska sa leka Elmastan na VKA. Tokom svakog prelaza na drugi antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Elmastan može doprineti povećanom INR.

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

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Elmastan

Za pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, mora se prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primena leka Elmastan od 0 do 2 sata pre termina za sledeću primenu

parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina engl. *low molecular weight heparins* (LMWH)) po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Elmastan

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba dati u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka Elmastan.

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 Elmastan 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 Elmastan 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 odeljke 4.4 i 5.2). Rizik od krvarenja se povećava sa godinama starosti (videti odeljak 4.4).

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

Način primene

Lek Elmastan je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete leka Elmastan 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 Elmastan 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, za koja se smatra da predstavljaju značajan rizik za pojavu obilnog krvarenja. To može uključivati postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, pristupstvo malignih neoplazmi sa velikim

rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili velike 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 primenom antiagregacione terapije kod pacijenata koji su ranije imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) (*videti odeljak 4.4*).

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

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* tip 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 od 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno su ispitivane u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima: samo ASK ili ASK u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom.

Kod pacijenata sa velikim rizikom od ishemijskih događaja sa BKA/BPA, efikasnost i bezbednost rivaroksabana od 2,5 mg, primenjenog dva puta dnevno, su ispitivane u kombinaciji sa ASK.

Kod pacijenata nakon skorije izvršene procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA, efikasnost i bezbednost rivaroksabana od 2,5 mg primenjenog dva puta dnevno, su ispitivane u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima: samo ASK ili ASK u kombinaciji sa kratkotrajnom terapijom klopidogrelom. Ako je potrebno, dvojna antitrombocitna terapija sa klopidogrelom treba da bude kratkotrajna; dugotrajnu dvojni antitrombocitnu terapiju treba izbegavati (*videti odeljak 5.1*).

Lečenje u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovima, kao što su prasugrel ili tikagrelor, nije ispitivano i ne preporučuje se.

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

Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, pacijente koji uzimaju lek Elmestan treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova krvarenja. Preporučuje se oprez prilikom primene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu leka Elmestan treba obustaviti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (*videti odeljak 4.9*).

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna i urogenitalna, uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom, kako uz pojedinačnu, tako i uz dvojni antitrombocitnu terapiju. Zbog toga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo imati značaja 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 od pojave krvarenja. Zbog toga primenu rivaroksabana, u kombinaciji sa dvostrukom antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom za nastanak krvarenja, treba proceniti u odnosu na korist u smislu prevencije

aterotrombotičkih događaja. Osim toga, ove pacijente treba, nakon započinjanja terapije, pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemije (*videti odeljak 4.8*).

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Lek Elmastan treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (*videti odeljak 4.5*).

Interakcije sa drugim lekovima

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

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline (ASK), inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (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 Elmastan i antitrombocitnim lekovima, istovremenu terapiju lekovima iz grupe NSAIL mogu da prime samo ako korist od terapije prevazilazi rizik za nastanak krvarenja.

Ostali faktori rizika za pojavu hemoragije

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

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

Rivaroksaban treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i BKA/BPA:

- starijih od 75 godina, ako se istovremeno primenjuje samo sa ASK ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom. Odnos koristi i rizika treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno.
- sa manjom telesnom masom (< 60 kg), ako se istovremeno primenjuje samo sa ASK ili sa ASK u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom.
- pacijenti sa koronarnom arterijskom bolešću i simptomatskom srčanom insuficijencijom. Podaci iz studija pokazuju da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od terapije rivaroksabanom (*videti odeljak 5.1*).

Pacijenti sa kancerom

Pacijenti sa malignim bolestima mogu istovremeno imati povećan rizik od krvarenja i tromboze. Korist antitrombotičke terapije treba individualno proceniti u odnosu na rizik od krvarenja kod pacijenata sa aktivnim kancerom u zavisnosti od lokacije tumora, antineoplastične terapije i stanja bolesti. Tumori koji su lokalizovani u gastrointestinalnom ili urogenitalnom traktu su bili povezani sa povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom.

Kod pacijenata sa malignim neoplazmama sa velikim rizikom od krvarenja, upotreba rivaroksabana je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*).

Pacijenti sa veštačkim srčanim 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 rivaroksaban obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Elmastan se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Oralni antikoagulansi sa direktnim dejstvom (engl. *Direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u istoriji bolesti imaju trombozu i kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Naročito za pacijente koji su trostruko pozitivni (za lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein I antitela), lečenje direktnim antikoagulansima može biti povezano sa povećanom stopom ponavljajućih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti koji su imali moždani udar i/ili TIA

Pacijenti sa AKS

Lek Elmastan, 2,5 mg, je kontraindikovan za terapiju akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata koji su imali moždani udar ili TIA (*videti odeljak 4.3*). Mali broj pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su ranije imali moždani udar ili TIA su ispitivani u studiji, ali su ograničeni podaci o efikasnosti koji su dostupni ukazali da ovi pacijenti nisu imali koristi od lečenja.

Pacijenti sa BKA/BPA

Pacijenti sa BKA/BPA koji su prethodno imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar ili ishemijski nelakunarni moždani udar tokom prethodnog meseca nisu ispitivani (*videti odeljak 4.3*).

Pacijenti nakon nedavne revaskularizacione procedure donjeg ekstremiteta usled simptomatske BPA sa prethodnim moždanim udarom ili TIA, nisu ispitivani. Terapiju lekom Elmastan od 2,5 mg treba izbegavati kod ovih pacijenata koji primaju dvojnju antitrombotičnu terapiju.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija pacijenti lečeni antikoagulansima 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 trajnih epiduralnih katetera ili istovremene primene lekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati 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, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva sa primenom rivaroksabana od 2,5 mg i antitrombotičnih lekova u ovim situacijama. Primenu lekova koji pripadaju grupi inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti, kao što se preporučuje u informacijama o leku koje daje proizvođač.

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 posle invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lekom Elmastan od 2,5 mg treba prekinuti najmanje 12 sati pre intervencije, ukoliko je to moguće i na osnovu kliničke procene lekara. Ukoliko pacijent treba da se podvrgne elektivnoj hirurškoj intervenciji, a antitrombocitno dejstvo nije poželjno, primenu inhibitora agregacije trombocita treba obustaviti u skladu sa informacijama o leku datim od strane proizvođača.

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

Terapiju rivaroksabanom 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*).

Stariji pacijenti

Sa povećanjem 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*). Pacijenti su izgleda u najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početna 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 povezanog sa mukoznim lezijama.

Informacije o pomoćnim supstancama

Lek Elmastan sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jedinici doziranja, odnosno 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 ritonavinom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta / 2,5 puta srednju AUC (engl. *area under the curve*) vrednost rivaroksabana, a 1,7 puta / 1,6 puta srednju vrednost C_{max} rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Zbog toga se lek Elmastan 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 vrednost AUC 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 oštećenom funkcijom bubrega: videti odeljak 4.4*).

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećavao je srednje AUC i C_{max} vrednosti 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 leka eritromicin (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta C_{max} vrednosti rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje vrednosti AUC za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti C_{max} od 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Dejstvo eritromicina ima aditivni efekat na oštećenje funkcije bubrega (*videti odeljak 4.4*).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji se smatra umerenim inhibitorom CYP3A4, povećao je srednju vrednost AUC 1,4 puta i prosečnu C_{max} 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije klinički značajna kod većine 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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

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

Ukoliko je potrebno ispitivanje farmakodinamskih dejstava varfarina u periodu promene terapije, INR merenje se može koristiti pri C_{trough} rivaroksabana (minimalna koncentracija leka na kraju doznog intervala, 24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku. Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

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

Interakcije sa drugim lekovima

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

Nije bilo klinički značajnih interakcija sa hranom (*videti odeljak 4.2*).

Laboratorijski parametri

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljene 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 Elmastan je kontraindikovana tokom trudnoće (*videti odeljak 4.3*).

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

Dojenje

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

Plodnost

Kod ljudi nisu sprovedene posebne studije kako bi se procenio uticaj rivaroksabana na plodnost. U jednoj studiji koja je ispitivala uticaj rivaroksabana na plodnost kod mužjaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Elmastan ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremeno) i vrtoglavice (učestalost: često) (*videti odeljak 4.8*). Pacijenti kod kojih se jave ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost rivaroksabana je procenjena u trinaest pivotalnih studija Faze III. (videti Tabelu 1).

Ukupno 69 608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze II i dve studije faze III primali su rivaroksaban.

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

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
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 prevenција njihovih recidiva	6790	Dan 1 - 21: 30 mg 22. dan i dalje: 20 mg Posle najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevenција rekurentne VTE kod novorođenčadi rođenih u terminu i dece mlade od 18 godina nakon započinjanja standardne antikoagulantne terapije	329	Doza prilagođena na osnovu telesne mase tako da se postigne izloženost leku slična onoj kod odraslih koji su na terapiji TDV primenom 20 mg rivaroksabana jednom dnevno	12 meseci
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10225	5 mg ili 10 mg primenjeno ili istovremeno samo sa ASK ili sa ASK i klopidogrelom ili tiklopidinom	31 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	18244	5 mg primenjeno istovremeno sa ASK ili samo rivaroksaban 10 mg	47 meseci
	3256**	5 mg primenjeno istovremeno sa ASK	42 meseca
*Pacijenti koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana ** Podaci iz VOYAGER PAD studije			

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

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

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
------------	----------------------	---------

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6,8 % pacijenata	5,9 % pacijenata
Prevenција venske tromboembolije kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6 % pacijenata	2,1 % pacijenata
Terapija TDV, PE i prevenција recidiva	23 % pacijenata	1,6 % pacijenata
Terapija venske tromboembolije i prevenција recidiva VTE kod novorođenčadi rođenih u terminu i dece mlađe od 18 godina nakon započinjanja standardne antikoagulacione terapije	39,5 % pacijenata	4,6% pacijenata
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent- godina	2,5 na 100 pacijent- godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata posle AKS	22 na 100 pacijent- godina	1,4 na 100 pacijent- godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent- godina	0,15 na 100 pacijent- godina**
	8,38 na 100 pacijent- godina [#]	0,74 na 100 pacijent- godina*** [#]
* Prikupljeni su, zabeleženi i procenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima sa rivaroksabanom. **U studiji COMPASS je incidenca anemije mala, zbog selektivnog načina prikupljanja neželjenih događaja. *** Primenjen je selektivan način prikupljanja neželjenih događaja [#] Podaci iz VOYAGER PAD studije		

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti prijavljenih neželjenih reakcija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata na rivaroksaban su prikazane u Tabeli 3 u nastavku, 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 dostupnih podataka.

Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod odraslih pacijenata uključenih u studije faze III ili tokom postmarketinškog praćenja* i kod pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze II i u dve studije faze III

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) ^A , trombocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema				

	Alergijske reakcije, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralna i intrakranijalna hemoragija, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalnu hemoragiju)				
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 istovremenim povećanjem vrednosti ALT-a ili bez njega), holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve)	Urtikarija		Stevens-Johnson-ov sindrom /toksična epidermalna	

generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje			nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima ^A	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju ^B), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi)				Insuficijencija bubrega /akutna insuficijencija bubrega nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju; nefropatija povezana sa primenom antikoagulanasa
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura (groznica) ^A , periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovan edem ^A		
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH ^A , povećana vrednost lipaze ^A , povećana vrednost amilaze ^A			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		Vaskularna pseudoaneurizma ^C		
<p>A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena.</p> <p>B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često neželjeno dejstvo kod žena < 55 godina.</p> <p>C: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotičkih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije).</p> <p>* Primenjen je unapred određeni selektivni pristup u prikupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Incidenca neželjenih reakcija nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova neželjena</p>				

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 sluzokoža (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, urogenitalno, uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni 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 koja utiče na hemostazu (*videti „Rizik od krvarenja“ u odeljku 4.4*). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemijske bolesti poput bola u grudima ili angine pectoris.

Kod primene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije nakon 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 evaluacije stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog mogućih komplikacija krvarenja ili drugih neželjenih dejstava (*videti odeljak "Postupak lečenja u slučaju krvarenja"*). Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona (engl. *ceiling effect*) bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.

Dostupan je specifičan 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 krvarenja, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati (*videti odeljak 5.2*). Postupak lečenja treba prilagoditi svakom pacijentu

individualno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod teške epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku suportivnu terapiju, primenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolisati prethodno pomenutim merama, treba razmotriti primenu specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, poput koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih supstanci kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban. Preporuka se takođe zasniva na ograničenim pretkliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od poboljšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savetovanje sa hematologom (*videti odeljak 5.1*).

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: B01AF01

Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je izrazito selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživošću nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskade 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 za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse.

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa PCC-a, 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 sekundu 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 farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikivano,

koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (*videti odeljak 5.2*).

Klinička efikasnost i bezbednost

AKS

Kliničko ispitivanje rivaroksabana osmišljeno je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (engl. *myocardial infarction*, MI) ili moždanog udara kod osoba sa nedavnim AKS (infarkt miokarda sa ST-elevacijom [engl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI], infarkt miokarda bez ST-elevacije [engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U dvostruko slepom pivotalnom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, ukupno 15 526 pacijenata bilo je randomizovano u odnosu 1:1:1 u jednu od tri terapijske grupe: u jednoj su pacijenti primali rivaroksaban u dozi od 2,5 mg oralno dva puta dnevno, u drugoj su primali 5 mg oralno dva puta dnevno i u trećoj su primali placebo dva puta dnevno uz istovremenu primenu samo ASK ili ASK u kombinaciji sa jednim tienopiridinom (klopidogrel ili tiklopidin). Pacijenti sa AKS mlađi od 55 godina morali su imati ili dijabetes melitus ili prethodni MI. Medijska trajanja terapije je bila 13 meseci, a ukupna dužina lečenja je bila skoro 3 godine. 93,2% pacijenata su istovremeno primali ASK uz terapiju tienopiridinima, a 6,8% su bili na terapiji samo ASK-om. Među pacijentima koji su primali dvojni antitrombotičnu terapiju, 98,8% je primalo klopidogrel, 0,9% su primali tiklopidin, a 0,3% pacijenata je primalo prasugrel. Pacijenti su primili prvu dozu rivaroksabana u periodu od najmanje 24 sata a najviše do 7 dana od dana prijema u bolnicu (srednja vrednost 4,7 dana), odnosno što je moguće ranije, a nakon stabilizacije događaja AKS, uključujući i procedure revaskularizacije i period kada obično treba obustaviti parenteralnu antikoagulacionu terapiju.

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

U odnosu na placebo, rivaroksaban značajno smanjuje primarni kompozitni parametar praćenja od kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (MI) ili moždanog udara. Korist se ispoljava rano u vidu smanjenja učestalosti KV smrti i MI i ima konstantan efekat tokom celog perioda primene terapije (*videti Tabelu 4 i Sliku 1*). Takođe, i prvi sekundarni parametar praćenja (smrt iz bilo kog razloga, MI ili moždani udar) je značajno smanjen. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno značajno smanjenje incidence tromboze stenta u poređenju sa placebo (*videti Tabelu 4*). Incidenca za glavni ishod praćenja bezbednosti (nekoronarni arterijski bajpas graft ne-CABG TIMI događaji obilnog krvarenja) bila je veća kod pacijenata koji su primali rivaroksaban nego kod pacijenata koji su primali placebo (*videti Tabelu 6*). Međutim, incidenca za rivaroksaban i placebo je bila izjednačena za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenziju koja zahteva terapiju intravenskim inotropnim agensima i hiruršku intervenciju za zaustavljanje krvarenja koje je u toku.

U Tabeli 5 su prikazani rezultati efikasnosti kod pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Rezultati bezbednosti primene leka su u ovoj podgrupi pacijenata podvrgnutih PCI bili uporedivi sa ukupnim rezultatima bezbednosti primene.

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

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

Ispitivana populacija	Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom ^{a)}	
Primenjena doza	Rivaroksaban 2,5 mg, dva puta dnevno, N=5114	Placebo
	n (%)	N=5113

	Hazard Ratio (HR) (95 % CI) p-vrednost^{b)}	n (%)
Kardiovaskularna smrt, MI ili moždani udar	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Smrt bilo kog uzroka, MI ili moždani udar	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrt bilo kog uzroka	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI (infarkt miokarda)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Moždani udar	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboza stenta	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

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

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

Ispitivana populacija	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, MI ili moždani udar	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Smrt bilo kog uzroka	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
MI	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Moždani udar	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboza stenta	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

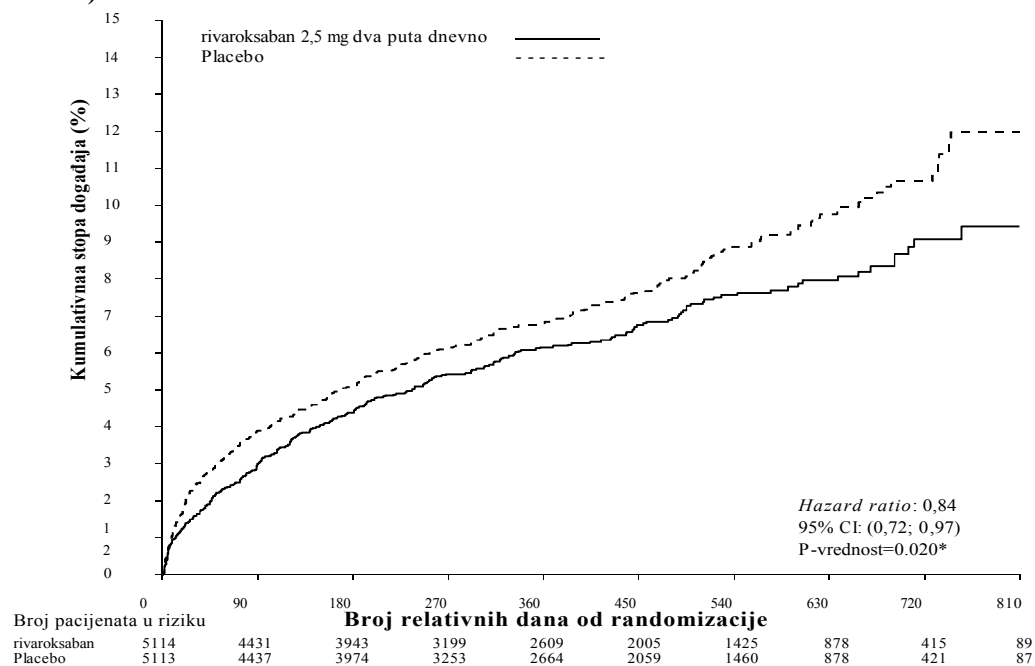
a) modifikovana analiza grupe pacijenata planiranih za terapiju (analiza ukupne grupe pacijenata planiranih za terapiju tromboze stenta)
b) u odnosu na placebo; Log-rank p-vrednost
** nominalno značajno

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

Ispitivana populacija	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 obilno 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, MI ili moždani udar)



BKA/BPA

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

Ispitanici kod kojih nije bila neophodna kontinuirana terapija inhibitorima protonske pumpe su randomizovani u grupu koja je primala pantoprazol i grupu koja je primala placebo. Svi pacijenti su nakon

toga randomizovani u odnosu 1:1:1 u grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno, zatim grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili u grupu koja je primala samo ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno i njima odgovarajuće grupe koje su primale placebo.

Pacijenati sa BKA imali su bolest koja je zahvatila više krvnih sudova i/ili prethodni infarkt miokarda. Pacijenti starosti <65 godina morali su imati aterosklerozu koja zahvata najmanje dva vaskularna sloja ili imati najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika.

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

Kriterijumi za isključivanje obuhvatali su potrebu za dvojnomo antitrombocitnom terapijom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije ASK ili oralnom antikoagulacionom terapijom i pacijente sa velikim rizikom od krvarenja ili srčanom insuficijencijom sa ejekcijskom frakcijom <30% ili kategorije III ili IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji ili bilo kakvim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom u prethodnih mesec dana ili hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom u istoriji bolesti.

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

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

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

Upotreba pantoprazola u dozi 40 mg jednom dnevno kao dodatak antitrombotičkom ispitivanom leku, kod pacijenata kod kojih nije bilo kliničke potrebe za terapijom inhibitorima protonske pumpe, nije koristila u prevenciji gastrointestinalnih događaja u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta (tj. kombinacija krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, gornjih gastrointestinalnih ulceracija ili opstrukcija ili perforacije u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta); incidenca događaja u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta bila je 0,39/100 pacijent-godina u grupi koja je primala pantoprazol u dozi od 40 mg jednom dnevno i 0,44/100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo jednom dnevno.

Tabela 7: Rezultati efikasnosti u ispitivanju faze III-COMPASS

Ispitivana populacija	Pacijenti sa BKA/BPA ^{a)}	
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno	ASK 100 mg jednom dnevno N=9126

	N=9152					
	Pacijenti sa događajima	KM%	Pacijenti sa događajima	KM%	Hazard ratio (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 svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

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

Tabela 8: Rezultati bezbednosti primene iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	Pacijenti sa BKA/BPA^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno N=9152 N (kum. rizik %)	ASK 100 mg jednom dnevno N=9126 N (kum. rizik %)	HR (95 % CI) p-vrednost^{b)}
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 kritičnom organu (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p=0,19679
- Krvarenje na mestu hirurške intervencije koje je zahtevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p=0,65119
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtevalo ponovnu	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p<0,00001

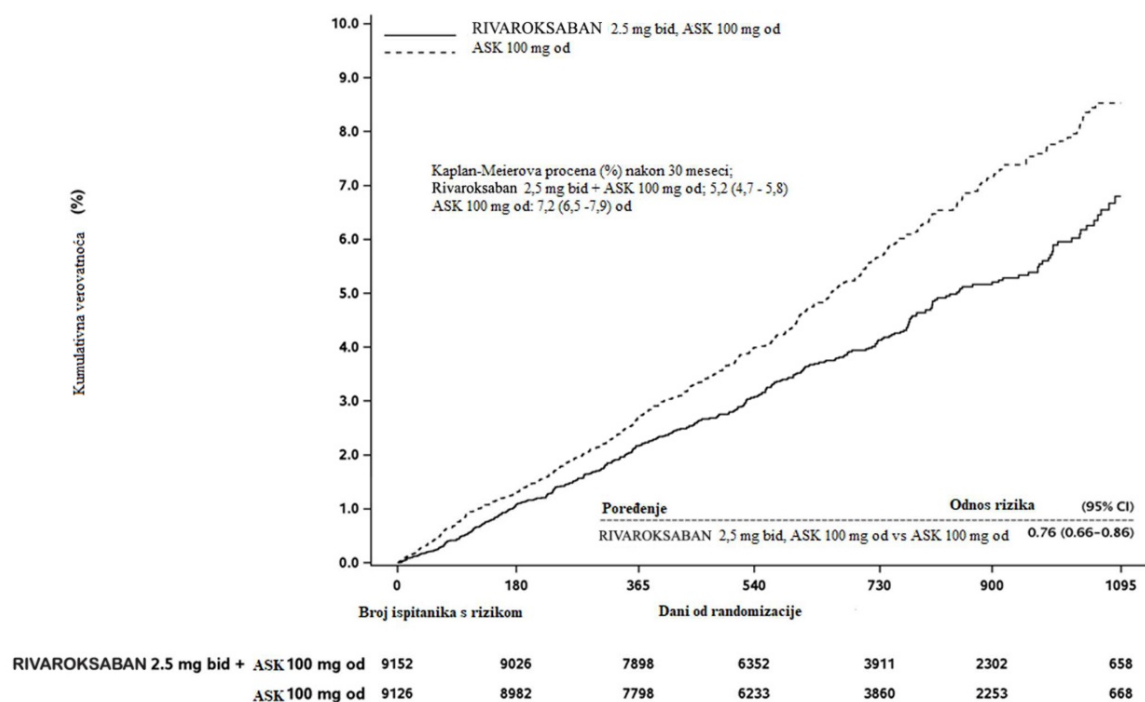
operaciju)			
- Uz noćenje u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p<0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p=0,04983
Obilno gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p<0,00001
Obilno intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (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 (engl. *confidence interval*); kum. rizik: rizik kumulativne incidence (*Kaplan-Meier*-ova procena) nakon 30 meseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

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



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

Pacijenti nakon nedavne revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA

U dvostruko slepoj studiji faze III, **VOYAGER PAD**, 6564 pacijenata nakon nedavne procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta (hirurske ili endovaskularne, uključujući kombinovani postupak) zbog simptomatske BPA, randomizovano je u odnosu 1:1 u dve antitrombotičke terapijske grupe: prva grupa je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno, druga grupa je primala samo ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno. Pacijentima je dozvoljeno da dodatno prime standardnu dozu klopogrela jednom dnevno do 6 meseci. Cilj studije je bio da se dokaže efikasnost i bezbednost rivaroksabana u kombinaciji sa ASK za prevenciju infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta ili velike amputacije vaskularne etiologije kod pacijenata nakon nedavne uspešne revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog BPA. Uključeni su bili pacijenti starosti ≥ 50 godina sa dokumentovanom umerenom do teškom simptomatskom

ateroskleroznom BPA donjeg ekstremiteta dokazanom putem svega sledeće navedenog: klinički (npr. funkcionalna ograničenja), anatomski (npr. dokazi putem snimanja BPA distalno od spoljašnje ilijačne arterije) i hemodinamski (indeks članak- nadlaktica [engl. *ankle-brachial-index*, ABI] $\leq 0,80$ ili indeks prst na nozi-nadlaktica [engl. *toe-brachial-index*, TBI] $\leq 0,60$ kod pacijenata bez prethodne istorije revaskularizacije ekstremiteta ili ABI $\leq 0,85$ ili TBI $\leq 0,65$ kod pacijenata sa prethodnom istorijom revaskularizacije ekstremiteta). Kriterijum za isključivanje je bio potreba za dvojnomo antitrombocitnom terapijom više od 6 meseci ili bilo koja dodatna antitrombocitna terapija osim ASK i klopidoigrela ili oralna antikoagulantna terapija kao i istorija intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara ili TIA ili eGFR <15 ml/min.

Prosečno trajanje praćenja je bilo 24 meseca do maksimum 4,1 godinu. Prosečna starost pacijenata koji su bili uključeni u studiju bio je 67 godina i 17% pacijenata bilo je starije od 75 godina. Medijana vremena od revaskularizacije procedure do početka studije bilo je 5 dana u ukupnoj populaciji (6 dana nakon hirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući hibridne procedure). Ukupno 53,0% pacijenata primalo je kratkotrajnu terapiju klopidoigrelom sa medijanom trajanja od 31 dan. Prema protokolu studije terapija bi mogla da se započne što je pre moguće ali ne kasnije od 10 dana nakon uspešno kvalifikovane revaskularizacije procedure i kada je osigurana hemostaza.

Kombinacija rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno bila je superiorna u redukciji primarnog kompozitnog ishoda infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije vaskularne etiologije u poređenju sa ASK (videti Tabelu 9). Primarni bezbednosni ishod velikih TIMI krvarenja bio je povećan kod pacijenata lečenih rivaroksabanom i ASK bez povećanja krvarenja sa smrtnim ishodom ili intrakranijalnih krvarenja (videti Tabelu 10).

Sekundarni ishodi efikasnosti su bili testirani prema unapred određenom, hijerarhijskom redosledu (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti iz faze III studije VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	Pacijenti nakon nedavne revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg 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)}	HR (95 % CI)
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 ekstremiteta ^{d)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
-velika amputacija vaskularne etiologije	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundarni ishod efikasnosti			
Neplanirana revaskularizacija ekstremiteta zbog rekurentne ishemije ekstremiteta	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p=0,0140 ^{e)} *

Hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (bilo koji donji ekstremitet) trombotičke prirode	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p<0.0001 ^{e)} *
Smrt iz 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 liječenje, primarne analize; ICAC odlučio

b) kombinacija infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti (kardiovaskularna smrt ili nepoznat uzrok smrti), akutna ishemija ekstremiteta i velika amputacija vaskularne etiologije

c) samo prva pojava događaja koji se analizira u okviru opsega podataka od ispitanika se razmatra

d) HR (95 % CI) se bazira na Cox modelu proporcionalnih opasnosti stratifikovan po vrsti procedure i lečenju klopidogrelom kao jedine kovarijacije

e) Jednostrana p-vrednost zasnovana na *log-rank* testu stratifikovanom na osnovu tipa procedure i upotrebi klopidogrela kao faktora

f) Akutna ishemija ekstremiteta se definiše kao iznenadno značajno pogoršanje prokrvljenosti ekstremiteta bilo sa novim deficitom pulsa ili zahtevom za terapijsku intervenciju (npr. tromboliza ili trombektomija ili hitna revaskularizacija) i dovodi do hospitalizacije

*Smanjenje efikasnosti je bilo značajno superiornije

CI: interval pouzdanosti, ICAC: Nezavisni komitet za kliničku procenu (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*)

Tabela 10: Rezultati bezbednosti iz faze III studije VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	Pacijenti nakon nedavne procedure revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske BPA ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg dva puta dnevno uz ASK 100 mg jednom dnevno N=3256 N (kum. rizik %) ^{b)}	ASK 100 mg jednom dnevno N=3248 N (kum. Rizik %) ^{b)}	HR (95 % CI) ^{c)} p-vrednost ^{d)}
TIMI velika krvarenja (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)
- vidljivo krvarenje udruženo sa smanjenjem koncentracije hemoglobina $\geq 5\text{g/dL}$ / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH obilno krvarenje	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p=0,0068
- Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Krvarenje u kritični organ bez smrtnog ishoda	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)

ISTH klinički značajno krvarenje koje nije obilno	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)
---	-------------	-------------	------------------

- ^{a)} analiza bezbednosti grupe pacijenata (svi randomizovani ispitanici sa najmanje jednom dozom ispitivanog leka), ICAC: Nezavisni komitet za kliničku procenu (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*)
- ^{b)} n=broj ispitanika sa događajem, N=broj ispitanika u riziku, %=100*n/N, n/100p-yrs=odnos broja ispitanika sa incidentnim događajima/kumulativno vreme rizika
- ^{c)} HR (95 % CI) se bazira na Cox modelu proporcionalnih opasnosti stratifikovanom po vrsti procedure i upotrebi klopidogrela u terapiji kao jedinom opcijom
- ^{d)} Dvostrana p-vrednost zasnovana na *log-rank* testu stratifikovan na osnovu tipa 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 bolesti koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčane insuficijencije, koji su randomizovani u jednu od dve grupe pacijenata koji su primali: rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupna medijana trajanja terapije bila je 504 dana. Pacijenti su morali imati simptomatsku srčanu insuficijenciju najmanje 3 meseca i ejekcionu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) $\leq 40\%$ unutar jedne godine od uključivanja. Medijana vrednosti ejekcione frakcije na početku bila je 34% (interkvartilni raspon 28% – 38%), a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV, prema NYHA klasifikaciji.

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 razloga, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 pacijent- godina; 11,41 u odnosu na 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 pacijent- godina bila je 2,08 u odnosu na 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 u odnosu na 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 sa mogućnošću trajnog invaliditeta) javio se u 18 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan te u 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 sa rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 pacijent- godina: 2,04 u odnosu na 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 – 2,39; p=0,003).

Kod pacijenata sa blagom i umerenom srčanom insuficijencijom efekti terapije za podgrupe iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz celokupne ispitivane populacije (*videti odjeljak BKA/BPA*).

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slepom procenom parametara praćenja, rivaroksaban je upoređivan sa varfarinom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju trombozu i kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom, koji imaju visok 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. Prosečno vreme praćenja iznosilo je 569 dana. 59 ispitanika je randomizovano u grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 ml/min), a 61 pacijent u grupu koja je primala varfarin (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 sa rivaroksabanom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za prevenciju tromboembolijskih događaja (*videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatriji*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Resorpcija rivaroksabana nakon oralne primene je skoro potpuna, a oralna bioraspodivnost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - uzimanje natašte/posle obroka. Uzimanje leka sa hranom ne utiče na vrednosti AUC ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban tablete od 2,5 mg i 10 mg mogu se uzeti uz obrok ili nezavisno od njega.

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg, jednom dnevno. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, sa smanjenom bioraspodivnošću i smanjenjem brzine resorpcije sa povećanjem doze. Ovo je više izraženo kada se lek uzima natašte, nego kada se uzima posle obroka. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je srednje izražena sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u opsegu od 30% do 40%.

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% srednje vrednosti AUC, odnosno vrednosti C_{max} 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 dovodi do smanjene resorpcije i izloženosti rivaroksabanu.

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

Distribucija

Stepen vezivanja za proteine plazme kod ljudi je veliki i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je umeren, sa V_{ss} od približno 50 litara.

Biotransformacija i eliminacija

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

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

Neizmenjeni oblik rivaroksabana je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez prisustva drugih glavnih ili aktivnih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od približno 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Posle intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi 4,5 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 vrednostima AUC koje su povećane približno 1,5 puta, pre svega zbog smanjenja (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno bilo kakvo prilagođavanje doze.

Različite kategorije prema telesnoj masi

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

Međuetničke razlike

Nisu uočene klinički značajne međuetničke razlike između pacijenata bele rase, osoba crne rase (Afroamerikanci), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre

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

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produženje PT je slično povećano 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 sa *Child Pugh* tip B i C (*videti odeljak 4.3*).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost rivaroksabanu se povećava u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) bile su povećane 1,4; 1,5 odnosno 1,6 puta. Odgovarajuća povećanja farmakodinamskih odgovora bila su više izražena. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 odnosno 2,0 u poređenju sa zdravim ispitanicima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3; 2,2 odnosno 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Ne očekuje se da se rivaroksaban uklanja dijalizom 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 15-29 ml/min (*videti odeljak 4.4*).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno za prevenciju aterotrombotskih događaja u slučajevima AKS, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval pouzdanosti) 2 - 4 sata i oko 12 sati nakon primene doze (što okvirno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila redom 47 (13 - 123), odnosno 9,2 (4,4 - 18) mikrograma/l.

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara 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 je opisan E_{max} modelom. U principu, za PT, vrednosti bolje opisuje linearni model (engl. *linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3 - 4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost za indikacije AKS i BKA/BPA.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačnih doza, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i juvenilne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Efekte dobijeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi pri klinički značajnim vrednostima izloženosti.

Kod pacova, nije primećen uticaj na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama su pokazale 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 skotne ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Natrijum-laurilsulfat

Laktoza

Poloksamer 188

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551).

Film obloga tablete:

Opadry 03B520217 yellow, sastava:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

Gvožđe(III)-oksid, žuti.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVdC-Aluminijumski blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (6 x 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Usitnjavanje tableta

Tablete rivaroksabana mogu se usitniti i suspendovati u 50 ml vode, i primeniti kroz nazogastričnu ili želudačnu sondu za hranjenje, posle potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Posle toga sondu treba isprati vodom. S obzirom na to da resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja aktivne supstance, primenu distalno od želuca treba izbegavati jer to može da smanji resorpciju i posledično dovede do smanjene izloženosti aktivnoj supstanci. Nije potrebno enteralno hranjenje odmah nakon primene tablete od 2,5 mg.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

002991021 2025

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

Datum prve dozvole: 24.12.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 06.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.