

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Elmasthan[®], 10 mg, film tablete
INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 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, svetlocrvene boje, sa utisnutom oznakom "10" na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

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 ugradnje veštačkog 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 Elmasthan 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, za nastavak terapije i prevenciju rekurentne TDV i PE, treba nastaviti sa dozom od 20 mg jednom dnevno.

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 Elmastan da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Elmastan dnevno. U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.

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

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

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

Prilikom prelaska pacijenta sa VKA na lek Elmastan, INR vrednosti će nakon unosa leka Elmastan biti lažno povećane. INR nije validan 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 prelaska na drugi antikoagulanse 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 vođeno testiranjem 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 terapije parenteralnim antikoagulantima na terapiju lekom 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 lekom Elmastan na terapiju parenteralnim antikoagulantima

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

- 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 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 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 Elmastan 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 Elmastan 10 mg se mogu 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 Elmastan 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 odeljak 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 od obilnog krvarenja. To može uključivati postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, pristustvo 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 antikoagulantima (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 otvorenim centralnog venskog ili arterijskog katetera (*videti odeljak 4.5*).

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* 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

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

Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulantima, 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 Elmastan treba obustaviti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (*videti odeljak 4.9*).

U kliničkim ispitivanjima krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, urogenitalna, uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K. Zbog toga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo imati značaja za otkrivanje skrivenog 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 krvarenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemija nakon započinjanja terapije (*videti odeljak 4.8.*). Kod pacijenata koji uzimaju lek Elmastan za prevenciju VTE posle elektivnog hirurškog zahvata zamene kolena ili kuka, to se može postići redovnim pregledima pacijenata, temeljnom kontrolom drenaže hirurške rane i povremenim merenjem koncentracije hemoglobina. Pri svakom neobjašnjivom smanjenju koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Interakcija sa drugim lekovima

Primena leka Elmastan 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, te zbog toga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (*videti odeljak 4.5*).

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline (ASK) i inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). Kod pacijenata sa rizikom od pojave gastrointestinalnih ulceracija može se razmotriti primena odgovarajuće profilaktičke terapije (*videti odeljak 4.5*).

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.

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 visokim rizikom od krvarenja, upotreba rivaroksabana je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*).

Pacijenti sa veštačkim srčanim zaliscima

Rivaroksaban se ne sme primenjivati 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 Elmasan se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Oralni antikoagulansi sa direktnim dejstvom (eng. *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.

Hirurška intervencija kod preloma kuka

Primena rivaroksabana nije ispitivana u intervencijskim kliničkim ispitivanjima u kojima bi bila utvrđena efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji nakon preloma kuka.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahteva trombolizu ili plućnu embolektomiju

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

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija pacijenti 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.

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*).

Mora proći najmanje 18 sati posle poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana.

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

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije koja nije elektivna operacija ugradnje veštačkog kuka ili kolena

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapija lekom Elmastan u dozi od 10 mg se mora prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, ukoliko je to moguće i na osnovu kliničke procene lekara.

Ako se procedura ne može odložiti, potrebno je proceniti povećan rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Primena leka Elmastan mora se što pre nastaviti nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza koja je potvrđena od strane nadležnog lekara (*videti odeljak 5.2*).

Stariji pacijenti

Sa povećanjem starosti može biti povećan rizik od krvarenja (*videti odeljak 5.2*).

Dermatološke reakcije

U toku post-marketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson-ov sindrom*/toksičnu epidermalnu nekrolizu i 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 ritonavirom (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 su istovremeno na terapiji azolnim antimikoticima za sistemske primene 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, u manjoj meri povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg, dva puta dnevno), na primer, za koji se smatra da je snažan inhibitor CYP3A4 i umeren inhibitor P-gp transportera, povećavao je srednju 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 oštećenjem funkcije 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 vrednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta vrednosti $C_{\max}$ rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti $C_{\max}$ 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 srednju vrednost $C_{\max}$ 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 antikoagulantom (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nije primećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja posle istovremene primene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca, farmakodinamski odgovor može biti izraženiji. Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je rivaroksaban primenjen u kombinaciji sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a zatim doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju sa rivaroksabanom (15 mg), ali je u jednoj podgrupi pacijenata 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 sa NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (*videti odeljak 4.4*).

SSRI/SNRI

Kao i kod drugih antikoagulanasa, postoji mogućnost da su pacijenti izloženi većem riziku od krvarenja kod istovremene primene rivaroksabana sa SSRI ili 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 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.

Ukoliko je potrebno ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda promene terapije, 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 dejstvo rivaroksabana.

Ukoliko je potrebno ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda promene terapije, merenje INR 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 ostalim lekovima

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni rivaroksabana sa midazolamom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter) ili atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor 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 unutrašnjeg 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 leka rivaroksaban 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

Nisu sprovedene specifične studije sa rivaroksabanom kod ljudi kako bi se procenili uticaji na plodnost. U studiji o uticaju rivaroksabana na plodnost mužjaka i ženki pacova nisu uočeni efekti (*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 ili 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	1-21. dan: 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 rekurencije VTE kod novorođenčadi rođenih u terminu i dece mlađe 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)	10 225	5 mg ili 10 mg primenjeno ili istovremeno samo sa ASK ili sa ASK i klopidogetrelom ili tiklopidinom	31 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18 244	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 atrijskom 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 COMPASS ispitivanju 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 i 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 neuobičajene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima ^A	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju ^B), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi) ^A				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		

A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena.

B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često neželjeno dejstvo kod žena < 55 godina.

C: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotičkih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutane koronarne intervencije).

* Primenjen je unapred određeni selektivni pristup u prikupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Incidenca neželjenih reakcija nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova neželjena reakcija nakon analize ovih studija.

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 ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.

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 bi trebalo 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 protaminsulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustava kod pacijenata koji primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustava sa primenom sistemskih hemostatika (poput dezmozpresina) 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. Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama, 5/95 percentila PT vrednosti (Neoplastin), 2-4 sata posle uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta), obuhvata raspon od 13 do 25 s (početne vrednosti pre hirurške intervencije iznose 12 do 15 s).

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjavani 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 indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (*videti odeljak 5.2*).

Klinička efikasnost i bezbednost

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

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

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

U sve tri studije faze III (*videti Tabelu 4*), rivaroksaban je značajno smanjivao učestalost ukupnih VTE događaja (bilo koja venografski dokazana ili simptomatska TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod) i učestalost većih VTE događaja (proksimalna TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod povezan sa 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 povezan sa VTE)

bila je manja kod pacijenata lečenih rivaroksabanom u poređenju sa pacijentima koji su lečeni enoksaparinom.

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Ispitivana populacija	4541 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kuka			2509 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kuka			2531 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kolena		
Terapijska doza i trajanje terapije posle intervencije	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno, 35 ± 4 dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno, 35 ± 4 dana	p	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno, 35 ± 4 dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno, 12 ± 2 dana	p	Rivaroksaban 10 mg, jednom dnevno 12 ± 2 dana	Enoksaparin 40 mg, jednom dnevno 12 ± 2 dana	p
Svi VTE događaji	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Veliki VTE događaji	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomatski VTE događaji	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Obilna krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

Kao dodatak programu RECORD studija faze III, sprovedena je neintervencijska, otvorena, kohortna studija (XAMOS) nakon stavljanja leka u promet, kod 17 413 pacijenata koji su bili podvrgnuti velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji na kuku ili kolenu, da bi se rivaroksaban uporedio sa drugom farmakološkom tromboprofilaksom (standardna terapija) pri uobičajenim uslovima. Simptomatski VTE događaji su se javili kod 57 (0,6%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban (n=8778) i 88 (1,0%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (n=8635: *hazard ratio* (HR) 0,63; 95% CI 0,43-0,91; populacija u kojoj je ispitivana bezbednost). Obilno krvarenje se javilo kod 35 (0,4%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban i kod 29 (0,3%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Prema tome, rezultati su bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE

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

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

U *Einstein DVT* studiji je kod 3449 pacijenata sa akutnom TDV ispitivana terapija TDV i prevencija rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskom 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 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U *Einstein PE* studiju je kod 4832 pacijenta sa akutnom PE 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 dva puta dnevno tokom tri nedelje, a potom 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obe studije, *Einstein DVT* 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 prilagođenom dozom antagoniste vitamina K radi održavanja PT/INR vrednosti unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiji 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 upoređena sa placebom.

U studijama *Einstein DVT*, *PE* i *Extension* korišćeni su isti unapred definisani primarni i sekundarni ishodi efikasnosti. Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili PE sa smrtnim ishodom ili PE bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je definisan kao zbir rekurentnih 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, ispitivana je prevencija PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak antikoagulacione terapije u terapijskim dozama nisu bili uključeni u studiju. Terapija je trajala do 12 meseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i rivaroksabanom u dozi od 10 mg primenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primenjene jednom dnevno.

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

U *Einstein DVT* studiji (videti Tabelu 5), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); HR 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 HR 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 vremena unutar terapijskog raspona (*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 klasifikovana kao obilna), kao i sekundarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) su bili slični za obe terapijske grupe.

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

Ispitivana populacija	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%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Obilna krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje posle čega sledi 20 mg jednom dnevno.

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlja 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 kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p=0,0026$ (test za neinferiornost); HR 1,123 (0,749-1,684)). Unapred određena ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) zabeležena je sa HR 0,849 ((95%CI: 0,633 – 1,139), nominalna p vrednost $p=0,275$). 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 vrednosti prosečnog centralnog vremena unutar terapijskog raspona (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE ($p=0,082$ za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, 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 klasifikovana kao 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

Ispitivana populacija	4832 pacijenta 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	44

	(2,1%)	(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%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Obilna krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno.

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlja terapija sa VKA.

* $p < 0,0026$ (neinferiornost u odnosu na unapred određeni 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 *Einstein DVT* i *Einstein PE* studija faze III

Ispitivana populacija	8281 pacijent 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 krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Obilna krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, potom 20 mg jednom dnevno.

b) Enoksaparin 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)

Unapred određena ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) objedinjene analize zabeležena je sa 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 u dozi od 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna) je pokazao 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

Ispitivana populacija	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 značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.

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

U *Einstein Choice* studiji (videti Tabelu 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 u dozama 20 mg i 10 mg jednom dnevno, je bio sličan onom kod pacijenata koji su bili na terapiji 100 mg acetilsalicilne kiseline.

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

Ispitivana populacija	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	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Obilna krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili obilno krvarenje (engl. <i>net clinical benefit</i> , ukupna klinička korist)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

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

** p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47).

⁺ rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno).

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

Dodatno uz studije faze III - *EINSTEIN* programa, 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, učestalost obilnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti usled svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, karcinom i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred određena *propensity score* stratifikovana analiza u cilju uparivanja pacijenata prema sličnim početnim karakteristikama, ali rezidualni činioci (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođene vrednosti HR za poređenje rivaroksabana i standardne terapije, bile su za obilna krvarenja 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za ponovljene VTE 0,91 (95% CI 0,54-1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24-1,07).

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

U neintervencijskom ispitivanju sprovedenom nakon stavljanja leka u promet kod više od 40 000 pacijenata bez kancera u istoriji bolesti, iz 4 zemlje, rivaroksaban je primenjivan za lečenje i prevenciju TDV i PE. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije kretala se u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) u Velikoj Britaniji do 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) u Nemačkoj. Stope događaja na 100 pacijent-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI

0,67 – 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) za urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) za ostala krvarenja.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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, i 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 pre vremena zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Prosečno vreme praćenja iznosilo 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 podnošenje 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 bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - natašte/posle obroka. Uzimanje leka sa hranom ne utiče na vrednost 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 bioraspoloživošću 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%, osim na dan hirurške intervencije i sledećeg dana, kada je varijabilnost izloženosti leku velika (70%).

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

Vrednosti parametara bioraspoloživosti (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 bioraspoloživosti iz ove studije se verovatno mogu primeniti i na manje doze rivaroksabana.

Distribucija

Stepen vezivanja za proteine plazme kod ljudi je veliki i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je umeren, sa 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 (engl. *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.

Oštećena funkcija 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*).

Oštećena funkcija 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 farmakodinamskog 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 i 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 rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno za prevenciju VTE, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval pouzdanosti) 2 – 4 sata, odnosno oko 24 sata nakon primene doze (što okvirno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja), iznosila je 101 (7-273), odnosno 14 (4-51) mikrograma/l.

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) posle primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje 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. Kod pacijenata, na početne vrednosti faktora Xa i PT uticala je hirurška intervencija, što je dovelo do razlike u nagibu odnosa koncentracija-PT između vrednosti na dan posle operacije i vrednosti u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost za indikaciju primarna prevencija venske tromboembolije (VTE).

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.

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 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 04F540024 pink, sastava:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

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

Elmasthan, 10 mg, film tablete, 10 x (10 mg)

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 1 blister sa 10 film tableta (1 x 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Elmasthan, 10 mg, film tablete, 30 x (10 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVdC-Aluminijumski blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (3 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 10 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. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Elmestan, 10 mg, film tablete, 10 x (10 mg): 002991334 2025

Elmestan, 10 mg, film tablete, 30 x (10 mg): 002991527 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.