

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Elmasthan<sup>®</sup>, 20 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 20 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, smeđe-crvene boje, sa utisnutom oznakom “20” na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

*Odrasli*

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti  $\geq$  75 godina, *diabetes mellitus*-a, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (*za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE videti odeljak 4.4*).

*Pedijatrijska populacija*

Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija ponovne pojave VTE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, telesne mase veće od 50 kg, nakon najmanje 5 dana od inicijalne terapije parenteralnim antikoagulansima.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

*Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih*

Preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je takođe i preporučena maksimalna doza.

Terapiju lekom Elmasthan treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da je korist u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije veća u odnosu na rizik od krvarenja (*videti odeljak 4.4*).

Ako se propusti doza, pacijent treba smesta da uzme lek Elmastan i da nastavi narednog dana sa korišćenjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne treba uzimati duplu dozu leka tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

#### Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih

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

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

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- pacijenata sa provociranom TDV ili PE, koje nisu povezane sa većim prolaznim faktorom rizika,
- pacijenata sa neprovociranom TDV ili PE ili
- pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

Kada je indikovana produžena prevencija rekurentne TDV ili PE (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci) preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra velikim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima ili pacijenti koji su, uprkos produženoj prevenciji dozom od 10 mg jednom dnevno, razvili rekurentnu TDV ili PE, treba razmotriti terapiju lekom Elmastan u dozi od 20 mg jednom dnevno.

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

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

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

#### Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija ponovne pojave VTE kod dece i adolescenata

Terapiju lekom Elmastan kod dece i adolescenata mladih od 18 godina treba započeti nakon najmanje 5 dana inicijalne terapije parenteralnim antikoagulantima (*videti odeljak 5.1*).

Doza za decu i adolescente je izračunata na osnovu telesne mase.

- Telesna masa 50 kg ili više:  
preporučena doza je 20 mg jednom dnevno. To je i maksimalna dnevna doza.
- Telesna masa između 30 i 50 kg:  
preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. To je i maksimalna dnevna doza.
- Za pacijente telesne mase manje od 30 kg pogledati Sažetak karakteristika leka koji sadrži rivaroksaban granule za oralnu suspenziju dostupnog na tržištu.

Redovno treba pratiti telesnu masu deteta i proveravati dozu leka u cilju potvrde da se terapijska doza leka održava. Ukoliko dođe do promene telesne mase, dozu treba korigovati.

Terapija treba da traje najmanje 3 meseca kod dece i adolescenata. Terapija se može produžiti do 12 meseci ukoliko je potrebno. Kod primene u pedijatrijskoj populaciji, nema dostupnih podataka koji podržavaju smanjenje doze nakon 6 meseci terapije. Odnos korist/rizik kontinuirane terapije nakon 3 meseca treba proceniti individualno uzimajući u obzir rizik od rekurentne tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja.

Ukoliko se propusti doza leka, pacijent odmah treba da uzme lek, ali samo u toku istog dana. Ukoliko to nije moguće, pacijent ne treba da uzme propuštenu dozu već treba da nastavi sa uzimanjem sledeće doze kako je propisano. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena.

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

- prevencija moždanog udara i sistemske embolije:  
terapiju antagonistima vitamina K (VKA) treba prekinuti, a terapiju lekom Elmastan, treba započeti kada je vrednost INR  $\leq 3,0$  (engl. *International normalized ratio*).
- terapija TDV, PE i prevencija rekurentnih stanja kod odraslih, kao i terapija VTE i prevencija rekurentnih stanja kod pedijatrijskih pacijenata:  
terapiju sa VKA treba prekinuti, a terapiju lekom Elmastan, treba započeti kada je INR  $\leq 2,5$ .

Prilikom prevođenja pacijenta sa VKA na lek Elmastan, vrednosti INR (engl. *International normalized ratio*) će nakon uzimanja leka Elmastan biti lažno povećane. Vrednost INR nije validna za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Elmastan i zbog toga je ne treba 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 prevođenja na drugu antikoagulacionu terapiju treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Elmastan može doprineti povećanju vrednosti INR.

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

#### Pedijatrijska populacija

Deca koja prelaze sa leka Elmastan na VKA, treba da nastave da uzimaju lek Elmastan 48 sati nakon prve doze VKA. Nakon dva dana istovremene primene vrednost INR treba meriti pre sledeće doze leka Elmastan. Istovremenu primenu oba leka treba nastaviti dok INR ne dostigne vrednost  $\geq 2,0$ . Nakon što se primena leka

Elmasthan prekine, vrednost INR se može pouzdano izmeriti 24 sata nakon poslednje doze (*videti odeljak 4.5*).

#### Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Elmasthan

Za odrasle i pedijatrijske pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulan, treba prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primenu leka Elmasthan 0 do 2 sata pre predviđenog termina za sledeću primenu parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina) po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

#### Prelazak sa terapije lekom Elmasthan na terapiju parenteralnim antikoagulansima

Prekinite sa terapijom lekom Elmasthan, a prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba primeniti u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka Elmasthan.

#### Posebne grupe pacijenata

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

##### *Odrasli*

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

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

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (*videti odeljak 5.2*).
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE: pacijente treba lečiti dozom od 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Posle toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno, ukoliko se proceni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (*videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2*).

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

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

##### *Pedijatrijska populacija:*

- Kod dece i adolescenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 50-80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nije potrebno prilagođavanje doze, na osnovu podataka za odrasle i ograničenih podataka za pedijatrijske pacijente (*videti odeljak 5.2*).
- Kod dece i adolescenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ne preporučuje se primena ovog leka jer nema dostupnih kliničkih podataka (*videti odeljak 4.4*).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek Elmasthan je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* tip B i C (*videti odeljke 4.3 i 5.2*). Nema klinički dostupnih podataka za decu sa oštećenjem funkcije jetre.

### *Stariji pacijenti*

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

### *Telesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle (*videti odeljak 5.2*). Kod pedijatrijskih pacijenata doza je određena na osnovu telesne mase.

### *Pol*

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

### *Pacijenti podvrgnuti kardioverziji*

Primena rivaroksabana može da se započne ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju.

Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju rivaroksabanom treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (*videti odeljke 5.1 i 5.2*). Za sve pacijente pre izvođenja kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je rivaroksaban uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

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

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

### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost rivaroksabana kod dece uzrasta 0 do 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom. Nema dostupnih podataka. Stoga se primena leka Elmastan ne preporučuje kod dece uzrasta ispod 18 godina osim za indikacije terapija VTE i prevencija rekurencije VTE.

### *Način primene*

#### *Odrasli*

Lek Elmastan je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete leka Elmastan treba uzimati uz obrok (*videti odeljak 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. Nakon primene usitnjene film tablete leka Elmastan od 15 mg ili 20 mg odmah treba uzeti obrok.

Usitnjena tableta leka Elmastan takođe može biti primenjena kroz gastičnu sondu (*videti odeljak 5.2 i 6.6*).

#### *Deca i adolescenti telesne mase veće od 50 kg*

Lek Elmastan je namenjen za oralnu upotrebu.

Pacijente treba savetovati da tablete progutaju sa tečnošću. Tabletama treba uzimati uz obrok (*videti odeljak 5.2*). Tablete treba uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povraća u okviru 30 minuta nakon uzimanja leka, treba dati novu dozu. Međutim, ako pacijent povraća posle više od 30 minuta nakon uzimanja leka, ne treba ponavljati dozu, a sledeću dozu treba uzeti prema predviđenom rasporedu.

Tableta se ne sme deliti u pokušaju da se obezbedi deo doze.

#### Usitnjavanje tableta

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju tabletu, treba koristiti rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju dostupan na tržištu.

Ako granule za oralnu suspenziju nisu odmah dostupne, kada su propisane doze od 15 mg ili 20 mg rivaroksabana, može se usitniti tableta od 15 mg i 20 mg i pomešati sa vodom ili kašom od jabuke neposredno pre oralne primene leka.

Usitnjena tableta leka Elmastan treba da bude primenjena sa malom količinom vode kroz gastičnu 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.

Klinički značajno aktivno krvarenje.

Lezije ili stanja za koja se smatra da predstavljaju značajan rizik za pojavu obilnog krvarenja. To može uključivati postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, pristustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom za krvarenje, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološku hiruršku intervenciju, nedavnu intrakranijalnu hemoragiju, poznate ezofagealne varikse ili sumnju na njih, arterio-venske 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 Elmastan treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova krvarenja. Preporučuje se oprez prilikom primene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu rivaroksabana treba prekinuti ako se pojavi ozbiljno krvarenje.

U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, urogenitalna, uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija 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 za pojavu krvarenja. Nakon započinjanja terapije te pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija usled krvarenja i anemije (*videti odeljak 4.8*).

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

Iako terapija rivaroksabanom ne zahteva rutinsko kontrolisanje izloženosti leku, određivanje koncentracija 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*).

### Pedijatrijska populacija

Ograničeni su podaci kod dece sa trombozom cerebralnih vena i sinusa koji imaju infekciju CNS-a (*videti odeljak 5.1*). Rizik od krvarenja treba pažljivo proceniti pre i tokom terapije rivaroksabanom.

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (u proseku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. 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 koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (*videti odeljak 4.5*). Ne preporučuje se upotreba leka Elmastan kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jer nema dostupnih kliničkih podataka.

### 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 pojave krvarenja. Nema kliničkih podataka kod dece koja su na istovremenoj sistemskoj terapiji jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (*videti odeljak 4.5*).

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

### Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i druga antikoagulantna sredstva, rivaroksaban se ne preporučuje pacijenatima koji imaju povećani rizik od krvarenja kao što su:

- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja;
- teška nekontrolisana arterijska hipertenzija;
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija krvarenja (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i 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 zaliscima

Rivaroksaban se 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 ukazali da rivaroksaban obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Elman 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.

#### Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta

Dostupni su klinički podaci iz intervencijske studije čiji je primarni cilj bio procena bezbednosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta. Podaci o efikasnosti kod ove populacije su ograničeni (*videti odeljke 4.2 i 5.1*). Nema dostupnih podataka za ovakve pacijente, koji imaju moždani udar/tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) u istoriji bolesti.

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

Primena leka Elman se ne preporučuje kao druga terapijska opcija nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili koji bi mogli 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 na terapiji antitromboticima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene 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 upotrebom rivaroksabana od 20 mg u ovim situacijama.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab. Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno slab antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato i treba biti procenjeno u odnosu na hitnost dijagnostičke procedure.

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

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

Nema dostupnih podataka o vremenu postavljanja ili uklanjanja neuraksijalnog katetera kod dece koja su na terapiji rivaroksabanom. U takvim slučajevima, savetuje se prekid terapije rivaroksabanom i razmatranje terapije kratkotrajnim parenteralnim antikoagulansom.

#### Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

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

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

Terapiju lekom Elmastran 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

Rizik od krvarenja može se povećavati sa godinama starosti (*videti odeljak 5.2*).

#### Dermatološke reakcije

U toku postmarketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Steven-Johnson*-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, povezane sa primenom rivaroksabana (*videti odeljak 4.8*). 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 sa potvrđenim dejstvom

Lek Elmastran sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancija 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**

Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Podaci o interakcijama pomenutim u nastavku dobijeni su kod odraslih pacijenata i upozorenja iz odeljka 4.4 treba uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

#### Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno) ili ritonaviro (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  $C_{\max}$  vrednost rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Zbog toga se rivaroksaban 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 srednju AUC i  $C_{\max}$  vrednost 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 umerenim 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 AUC vrednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti  $C_{\max}$  od 1,6 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 umereno inhibira 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

Posle 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 sa bilo kojim drugim antikoagulansom (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

#### NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nije primećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja posle istovremene primene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca, farmakodinamski odgovor može biti više izražen.

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je rivaroksaban primenjen u kombinaciji sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a zatim doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju sa rivaroksabanom (15 mg), ali je u jednoj podgrupi pacijenata primećeno značajno produženje vremena krvarenja koje nije koreliralo sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko 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 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 za C<sub>trough</sub> rivaroksabana (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 protonske pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do indukcije niti do inhibicije bilo kog važnijeg izoenzima CYP, kao što je CYP3A4.

#### 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 rađene bilo kakve specifične studije sa rivaroksabanom radi procene uticaja 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**

Rivaroksaban ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: česta) (*videti odeljak 4.8*). Pacijenti kod kojih se javljaju ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima 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             | Od 1. do 21. dana: 30 mg<br>22. dan i dalje: 20 mg<br>Posle najmanje 6 meseci:<br>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 atrijskom 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 sa ASK ili sa ASK i klopidogetrom ili tiklopidinom | 31 mesec  |
| Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (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 pojave 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 <sup>#</sup> | 0,74 na 100 pacijent- godina*** <sup>#</sup> |

\* Prikupljeni su, zabeleženi i procenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima sa rivaroksabanom.

\*\* U studiji COMPASS, postojala je mala učestalost anemije jer je bio primenjen selektivni pristup prikupljanju neželjenih događaja.

\*\*\* Primenjen je selektivan način prikupljanja neželjenih događaja

<sup>#</sup> 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 |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>                    |                                                                                    |       |                                                       |           |
| Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre) | Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) <sup>A</sup> , trombocitopenija |       |                                                       |           |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                          |                                                                                    |       |                                                       |           |
|                                                             | Alergijske reakcije, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem            |       | Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok |           |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                           |                                                                                    |       |                                                       |           |
| Vrtoglavica, glavobolja                                     | Cerebralna i intrakranijalna hemoragija, sinkopa                                   |       |                                                       |           |
| <b>Poremećaji oka</b>                                       |                                                                                    |       |                                                       |           |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|
| Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalnu hemoragiju)                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Tahikardija                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| Hipotenzija, hematomi                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| <b>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| Epistaksa, hemoptiza                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          | Eozinofilna pneumonija                                                   |  |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| Krvarenje desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija <sup>A</sup> , dijareja, povraćanje <sup>A</sup> | Suva usta                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| Povećanje vrednosti transaminaza                                                                                                                                                                                      | Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi <sup>A</sup> , povećana vrednost GGT <sup>A</sup> | Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT-a), holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje) |                                                                          |  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |
| Pruritus (uključujući neuobičajene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje                                                                                                 | Urtikarija                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          | Stevens-Johnson-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom |  |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                          |  |

|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bol u ekstremitetima <sup>A</sup>                                                                                                                                               | Hemartroza                                                                                                          | Krvarenje iz mišića                     |  | Kompartment sindrom nakon krvarenja                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                     |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
| Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina i uree u krvi) |                                                                                                                     |                                         |  | Insuficijencija bubrega /akutna insuficijencija bubrega nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju Nefropatija povezana sa primenom antikoagulanasa |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>                                                                                                                             |                                                                                                                     |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
| Povišena telesna temperatura (groznica) <sup>A</sup> , periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)                                            | Opšte loše stanje (uključujući slabost)                                                                             | Lokalizovan edem <sup>A</sup>           |  |                                                                                                                                                                    |
| <b>Ispitivanja</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                     |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                 | Povećana vrednost LDH <sup>A</sup> , povećana vrednost lipaze <sup>A</sup> , povećana vrednost amilaze <sup>A</sup> |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
| <b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>                                                                                                                            |                                                                                                                     |                                         |  |                                                                                                                                                                    |
| Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>                                                   |                                                                                                                     | Vaskularna pseudoaneurizma <sup>C</sup> |  |                                                                                                                                                                    |

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 mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, urogenitalno, uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. 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 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.

### Pedijatrijska populacija

#### *Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE*

Procena bezbednosti kod dece i adolescenata zasniva se na podacima o bezbednosti iz dve otvorene studije faze II i jedne studije faze III, aktivno kontrolisane, sprovedene kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od rođenja do manje od 18 godina. Bezbednosni podaci su generalno slični između rivaroksabana i komparatora u različitim uzrasnim grupama pedijatrijskih pacijenata. Sveobuhvatno, bezbednosni profil kod 412 dece i adolescenata koji su bili na terapiji rivaroksabanom bio je sličan profilu kod odraslih i konzistentan u okviru uzrasnih podgrupa, iako je procena ograničena jer je rađena na malom broju pacijenata.

Kod pedijatrijskih pacijenata, glavobolja (veoma često, 16,7%), groznica (veoma često, 11,7%), epistaksa (veoma često, 11,2%), povraćanje (veoma često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povećanje koncentracije bilirubina u krvi (često, 1,5%) i povećanje koncentracije konjugovanog bilirubina u krvi (povremeno, 0,7%) prijavljeni su češće nego kod odraslih. U skladu sa odraslom populacijom, menoragija je primećena kod 6,6% (često) adolescentkinja nakon menarhe. Trombocitopenija koja je primećena u postmarketinškom praćenju kod odraslih, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim studijama. Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata bila su uglavnom blaga do umerena.

### 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Kod odraslih su prijavljeni 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"*). Za primenu kod pedijatrijske populacije dostupni su ograničeni podaci. 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 kod odraslih, ipak, nisu dostupni podaci o suprat terapijskim dozama kod dece.

Dostupan je specifičan antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana kod odraslih ali njegovo dejstvo nije utvrđeno kod dece (*Pogledati Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa*).

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

### Postupak lečenja u slučaju krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati kod odraslih. Poluvreme eliminacije kod dece procenjeno primenom pristupa populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja je kraće (*videti odeljak 5.2*). Postupak lečenja treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod teške epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku suportivnu terapiju, primenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolisati prethodno pomenutim merama, treba razmotriti primenu specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, poput koncentrata protrombin kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), koncentrata aktiviranog protrombin 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 odraslih i pedijatrijskih 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 iskustva kod odraslih osoba koje primaju rivaroksaban. Ne postoji iskustvo o upotrebi ovih lekova kod dece koja su na terapiji rivaroksabanom. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustava sa primenom sistemskih hemostatika (poput dezmozpresina) kod osoba koje 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

#### 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 primaju rivaroksaban za terapiju TDV i PE i prevenciju njihovih recidiva, 5/95 percentila PT vrednosti (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) za dozu od 15 mg dva puta dnevno obuhvata raspon od 17 do 32 s, a za dozu od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno od 15 do 30 s. Kod minimalnih koncentracija (u periodu 8-16 sati nakon unosa tablete) 5/95 percentila za dozu od 15 mg dva puta dnevno obuhvata raspon od 14 do 24 s, a za dozu od 20 mg jednom dnevno (18-30 sati nakon unosa tablete) od 13 do 20 s.

Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji primaju rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, 5/95 percentila za PT (Neoplastin) 1-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) kod pacijenata lečenih dozom od 20 mg jednom dnevno se kretao od 14 do 40 s, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 10 do 50 s. Kod minimalnih koncentracija (u periodu od 16 do 36 sati nakon uzimanja tablete) 5/95 percentila kod pacijenata na terapiji sa 20 mg jednom dnevno se kretao od 12 do 26 s, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 12 do 26 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 (eng. *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*).

#### Pedijatrijska populacija

PT (reagens neoplastin), aPTT i anti Xa test (sa kalibrisanim kvantitativnim testom) pokazuju sličnu korelaciju sa koncentracijama u plazmi kod dece. Korelacija između anti Xa i plazma koncentracije je linearna sa nagibom blizu 1. Mogu se pojaviti individualna odstupanja sa većim ili manjim vrednostima anti Xa vrednostima u poređenju sa odgovarajućim koncentracijama u plazmi. Nema potrebe da se sprovodi rutinska kontrola parametara koagulacije tokom kliničkog lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa

testovima u mikrogram/l ( videti tabelu 13 u odeljku 5.2 za opsege koncentracija rivaroksabana u plazmi kod dece). Donja granica limita kvantifikacije mora se uzeti u obzir kada se koriti anti Xa test za kvantifikaciju koncentracije rivaroksabana u plazmi kod dece. Nije utvrđen prag efikasnosti i bezbednosti.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom*

Kliničko ispitivanje rivaroksabana dizajnirano je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom.

U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF bilo je uključeno 14 264 pacijenata koji su primali ili rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina bio 30–49 ml/min) ili varfarin titriran do ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijske vrednosti 2,0 do 3,0). Medijana vremena trajanja terapije je iznosila 19 meseci, a ukupno trajanje terapije je bilo do 41 mesec. 34,9% pacijenata su lečeni acetilsalicilnom kiselinom, a 11,4% nekim od antiaritmika klase III uključujući amjodaron.

Rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin u primarnom kombinovanom parametru praćenja efikasnosti kod moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om. Kod pacijenata koji su bili na terapiji po protokolu, moždani udar ili sistemska embolija su se javili kod 188 pacijenata na rivaroksabanu (1,71% po godini) i 241 na varfarinu (2,16% po godini) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 – 0,96;  $P < 0,001$  za neinferiornost). Među svim randomizovanim pacijentima koji su analizirani u skladu sa ITT, primarni događaji su se desili kod 269 pacijenata na terapiji rivaroksabanom (2,12% po godini) i 306 na terapiji varfarinom (2,42% po godini) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,03;  $P < 0,001$  za neinferiornost;  $P = 0,117$  za superiornost). Rezultati za sekundarne parametre praćenja određene po hijerarhijskom rang u ITT analizi su prikazani u Tabeli 4.

Među pacijentima u grupi na terapiji varfarinom, INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega (2,0 do 3,0) u proseku 55% vremena (medijana, 58%; interkvartilni raspon, 43 do 71). Efekat rivaroksabana se nije razlikovao u odnosu na nivo centra TTR (engl. *Time in Target INR Range* od 2,0 – 3,0) u kvartilima podjednake veličine ( $P = 0,74$  za interakciju). Unutar najvećeg kvartila prema centru, odnos rizika (*hazard ratio*) sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,74 (95% CI, 0,49 – 1,12).

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

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

| Ispitivana populacija | ITT analize efikasnosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom                                                                         |                                                                                                              |                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Terapijska doza       | Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega)<br>Stopa događaja (100 pacijent- godina) | Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0)<br>Stopa događaja (100 pacijent- godina) | Hazard ratio (95% CI) p-vrednost, test superiornosti |

|                                                                                                   |               |               |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Moždani udar i sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om                                    | 269<br>(2,12) | 306<br>(2,42) | 0,88 (0,74 - 1,03)<br>0,117 |
| Moždani udar, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om i vaskularna smrt                   | 572<br>(4,51) | 609<br>(4,81) | 0,94 (0,84 - 1,05)<br>0,265 |
| Moždani udar, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om, vaskularna smrt i infarkt miokarda | 659<br>(5,24) | 709<br>(5,65) | 0,93 (0,83 - 1,03)<br>0,158 |
| Moždani udar                                                                                      | 253<br>(1,99) | 281<br>(2,22) | 0,90 (0,76 - 1,07)<br>0,221 |
| Sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om                                                   | 20<br>(0,16)  | 27<br>(0,21)  | 0,74 (0,42 - 1,32)<br>0,308 |
| Infarkt miokarda                                                                                  | 130<br>(1,02) | 142<br>(1,11) | 0,91 (0,72 - 1,16)<br>0,464 |

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

| <b>Ispitivana populacija</b>                                                        | <b>Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom<sup>a</sup></b>                                                                                          |                                                                                                                      |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Terapijska doza</b>                                                              | <b>Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega)<br/>Stopa događaja (100 pacijent- godina)</b> | <b>Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0)<br/>Stopa događaja (100 pacijent- godina)</b> | <b>Hazard ratio (95% CI) p-vrednost</b> |
| Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna | 1475<br>(14,91)                                                                                                                                                | 1449<br>(14,52)                                                                                                      | 1,03 (0,96 - 1,11)<br>0,442             |
| Obilna krvarenja                                                                    | 395<br>(3,60)                                                                                                                                                  | 386<br>(3,45)                                                                                                        | 1,04 (0,90 - 1,20)<br>0,576             |
| Smrt usled krvarenja*                                                               | 27<br>(0,24)                                                                                                                                                   | 55<br>(0,48)                                                                                                         | 0,50 (0,31 - 0,79)<br>0,003             |
| Kritično krvarenje organa*                                                          | 91<br>(0,82)                                                                                                                                                   | 133<br>(1,18)                                                                                                        | 0,69 (0,53 - 0,91)<br>0,007             |

|                                                                     |                 |                 |                             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|
| Intrakranijalno krvarenje*                                          | 55<br>(0,49)    | 84<br>(0,74)    | 0,67 (0,47 - 0,93)<br>0,019 |
| Smanjenje koncentracije hemoglobina*                                | 305<br>(2,77)   | 254<br>(2,26)   | 1,22 (1,03 - 1,44)<br>0,019 |
| Transfuzija 2 ili više jedinica pakovanih eritrocita ili pune krvi* | 183<br>(1,65)   | 149<br>(1,32)   | 1,25 (1,01 - 1,55)<br>0,044 |
| Klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna      | 1185<br>(11,80) | 1151<br>(11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)<br>0,345 |
| Mortalitet usled svih uzroka                                        | 208<br>(1,87)   | 250<br>(2,21)   | 0,85 (0,70 - 1,02)<br>0,073 |

a) Populacija kod koje se ocenjuje bezbednost, na terapiji.

\*Nominalno značajno.

Dodatno, uz ispitivanje faze III studije ROCKET AF, sprovedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte sa jednom grupom (XANTUS), nakon stavljanja leka u promet, sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i obilna krvarenja. Bilo je uključeno 6704 pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om u kliničkoj praksi. U studiji *Xantus*, srednja vrednost CHADS<sub>2</sub> skora je bila 1,9 a HAS-BLED skora je bila 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gde je srednja vrednost za CHADS<sub>2</sub> skor bila 3,5 dok je srednja vrednost HAS-BLED skora bila 2,8. Obilna krvarenja su se javila kod 2,1 na 100 pacijent- godina. Krvarenje sa smrtnim ishodom je prijavljeno kod 0,2 na 100 pacijent- godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijent- godina. Moždani udar ili sistemska embolija van CNS-a su zabeleženi kod 0,8 na 100 pacijent- godina.

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

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja leka u promet sprovedenom kod više od 162 000 pacijenata iz 4 zemlje, rivaroksaban je propisivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom fibrilacijom prekomora. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za ishemijski moždani udar iznosila je 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Stope događaja na 100 pacijent-godina za krvarenje koje je imalo za posledicu hospitalizaciju iznosile su 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) za urogenitalno krvarenje, kao i 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) za ostala krvarenja.

#### Pacijenti podvrgnuti kardioverziji

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena kod 1504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije oralnim antikoagulantima) sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilju poređenja rivaroksabana sa dozno prilagođenom dozom VKA (randomizacija 2:1) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Primenjene metode su uključivale TEE vođenu (sa prethodnom terapijom od 1-5 dana) ili konvencionalnu kardioverziju (sa prethodnom terapijom od najmanje tri nedelje). Glavni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, sistemska embolija koja nije bila povezana sa CNS-om, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) se desio kod 5 (0,5%) pacijenata u rivaroksaban grupi (n=978) i 5 (1,0%) pacijenata u VKA grupi (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15 - 1,73; modifikovana ITT populacija). Glavni bezbednosni ishod (obilno krvarenje) se javio redom kod 6 (0,6%), i 4 (0,8%) pacijenta u rivaroksaban (n=988), odnosno VKA (n=499) grupi (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; bezbednosna populacija).

Ova eksplorativna studija je pokazala uporedivu efikasnost i bezbednost između rivaroksabana i VKA terapijskih grupa u okolnostima kardioverzije.

#### Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta

Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF-PCI) je sprovedena kod 2124 pacijenta sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, koji su se podvrgli PCI sa ugradnjom stenta kod primarne ateroskleroze, u cilju poređenja bezbednosti dva terapijska režima sa rivaroksabanom i jednog sa VKA. Pacijenti su nasumično raspoređivani u odnosu 1:1:1 za celokupnu 12-mesečnu terapiju. Pacijenti sa istorijom moždanih udara ili TIA su bili izuzeti iz studije.

Grupa 1 je dobijala 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (odnosno 10 mg/dan kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorom. Grupa 2 je dobijala 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojni antitrombotičnu terapiju (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) (npr. klopidoogrel 75 mg [ili drugi P2Y12 inhibitor] uz malu dozu acetilsalicilne kiseline [ASK]) tokom jednog, 6 ili 12 meseci, nakon čega je primenjivan rivaroksaban u dozi od 15 mg (ili 10 mg kod ispitanika sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) jednom dnevno uz malu dozu ASK. Grupa 3 je dobijala prilagođenu dozu VKA uz DAPT tokom jednog, 6 ili 12 meseci, nakon čega su pacijenti prevođeni na terapiju VKA u prilagođenoj dozi uz malu dozu ASK.

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

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

#### Terapija TDV, PE i prevencija rekurentnog TDV i PE

Klinički program rivaroksabana dizajniran je tako da pokaže efikasnost rivaroksabana 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 simptomatskim PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Terapija je trajala 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

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

U *Einstein PE* studiji 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 prevencije rekurentne TDV i PE. Terapija je trajala dodatnih 6 ili 12 meseci, u zavisnosti od kliničke procene ispitivača kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 meseci terapije zbog venske tromboembolije. Primena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno je upoređivana sa placebom.

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

U *Einstein Choice* studiji, 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE, koji su završili 6-12 meseci antikoagulantne terapije, ispitivano je u prevenciju PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak terapije u terapijskim dozama bili su isključeni iz studije. 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 ili PE bez smrtnog ishoda.

U *Einstein DVT* studiji (videti Tabelu 6), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na 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 nivoa prosečnog TTR-a centra (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE ( $P=0,932$  za interakciju). Unutar najvišeg 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) bili su slični za obe terapijske grupe.

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

| Ispitivana populacija               | 3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena |                                                              |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Terapijska doza i trajanje terapije | Rivaroksaban <sup>a</sup><br>3, 6 ili 12 meseci<br>N=1731       | Enoksaparin/VKA <sup>b</sup><br>3, 6 ili 12 meseci<br>N=1718 |
| Simptomatska rekurentna VTE*        | 36<br>(2,1%)                                                    | 51<br>(3,0%)                                                 |

|                                                                                           |               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Simptomatska rekurentna PE                                                                | 20<br>(1,2%)  | 18<br>(1,0%)  |
| Simptomatska rekurentna TDV                                                               | 14<br>(0,8%)  | 28<br>(1,6%)  |
| Simptomatski PE i TDV                                                                     | 1<br>(0,1%)   | 0             |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt<br>gde se ne može isključiti PE                                | 4<br>(0,2%)   | 6<br>(0,3%)   |
| Obilno krvarenje ili klinički<br>značajno krvarenje koje nije<br>klasifikovano kao obilno | 139<br>(8,1%) | 138<br>(8,1%) |
| Obilna krvarenja                                                                          | 14<br>(0,8%)  | 20<br>(1,2%)  |

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje posle čega sledi doza od 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 7) 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 prosečnu dužinu 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 TTR (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE ( $P=0,082$  za interakciju). Unutar najvišeg 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 relevantna 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 7: Rezultati ispitivanja efikasnosti i bezbednosti iz *Einstein PE* faze III**

| Ispitivana populacija               | 4832 pacijenata sa akutnom simptomatskom PE              |                                                             |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Terapijska doza i trajanje terapije | Rivaroksaban <sup>a</sup><br>3,6 ili 12 meseci<br>N=2419 | Enoksaparin/VKA <sup>b</sup><br>3,6 ili 12 meseci<br>N=2413 |
| Simptomatska rekurentna VTE*        | 50<br>(2,1%)                                             | 44<br>(1,8%)                                                |
| Simptomatska rekurentna PE          | 23<br>(1,0%)                                             | 20<br>(0,8%)                                                |
| Simptomatska rekurentna TDV         | 18<br>(0,7%)                                             | 17<br>(0,7%)                                                |
| Simptomatska PE i TDV               | 0                                                        | 2<br>(<0,1%)                                                |

|                                                                                     |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti                             | 11<br>(0,5%)   | 7<br>(0,3%)    |
| Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna | 249<br>(10,3%) | 274<br>(11,4%) |
| Ozbiljna krvarenja                                                                  | 26<br>(1,1%)   | 52<br>(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 8).

**Tabela 8: Rezultati ispitivanja efikasnosti i bezbednosti iz objedinjene analize studije *Einstein DVT* i *Einstein PE* faze III**

| Ispitivana populacija                                                               | 8281 pacijenata sa akutnom simptomatskom TDV ili PE       |                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Terapijska doza i trajanje terapije                                                 | Rivaroksaban <sup>a</sup><br>3, 6 ili 12 meseci<br>N=4150 | Enoksaparin/VKA <sup>b</sup><br>3, 6 ili 12 meseci<br>N=4131 |
| Simptomatska rekurentna VTE*                                                        | 86<br>(2,1%)                                              | 95<br>(2,3%)                                                 |
| Simptomatska rekurentna PE                                                          | 43<br>(1,0%)                                              | 38<br>(0,9%)                                                 |
| Simptomatska rekurentna TDV                                                         | 32<br>(0,8%)                                              | 45<br>(1,1%)                                                 |
| Simptomatska PE i TDV                                                               | 1<br>(<0,1%)                                              | 2<br>(<0,1%)                                                 |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti                             | 15<br>(0,4%)                                              | 13<br>(0,3%)                                                 |
| Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao obilno | 388<br>(9,4%)                                             | 412<br>(10,0%)                                               |
| Obilna krvarenja                                                                    | 40<br>(1,0%)                                              | 72<br>(1,7%)                                                 |

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.

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

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

U *Einstein Extension* studiji (videti Tabelu 9), rivaroksaban 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 ishodi bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna) su pokazali veće stope učestalosti za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

**Tabela 9: Rezultati ispitivanja 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 <sup>a</sup><br>6 ili 12 meseci<br>N=602                                    | Placebo<br>6 ili 12 meseci<br>N=594 |
| Simptomatska rekurentna VTE*                                   | 8<br>(1,3%)                                                                              | 42<br>(7,1%)                        |
| Simptomatska rekurentna PE                                     | 2<br>(0,3%)                                                                              | 13<br>(2,2%)                        |
| Simptomatska rekurentna TDV                                    | 5<br>(0,8%)                                                                              | 31<br>(5,2%)                        |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti        | 1<br>(0,2%)                                                                              | 1<br>(0,2%)                         |
| Obilna krvarenja                                               | 4<br>(0,7%)                                                                              | 0<br>(0,0%)                         |
| Klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna | 32<br>(5,4%)                                                                             | 7<br>(1,2%)                         |

a) Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.

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

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

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

| Ispitivana populacija                                   | 3396 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije |                                               |                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|
| Terapijska doza                                         | Rivaroksaban 20 mg<br>jednom dnevno<br>N=1107                                            | Rivaroksaban 10 mg<br>jednom dnevno<br>N=1127 | ASK 100 mg<br>jednom dnevno<br>N=1131 |
| Medijana trajanja terapije (interkvartilni raspon)      | 349 [189-362] dana                                                                       | 353 [190-362] dana                            | 350 [186-362] dana                    |
| Simptomatska rekurentna VTE                             | 17<br>(1,5%)*                                                                            | 13<br>(1,2%)**                                | 50<br>(4,4%)                          |
| Simptomatska rekurentna PE                              | 6<br>(0,5%)                                                                              | 6<br>(0,5%)                                   | 19<br>(1,7%)                          |
| Simptomatska rekurentna TDV                             | 9<br>(0,8%)                                                                              | 8<br>(0,7%)                                   | 30<br>(2,7%)                          |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti | 2<br>(0,2%)                                                                              | 0<br>(0,0%)                                   | 2<br>(0,2%)                           |

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

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

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

<sup>+</sup>Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71),  $p=0,0009$  (nominalno).

<sup>++</sup>Rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55),  $p=0,000$  (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 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.

### Pedijatrijska populacija

#### Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Ukupno 727 dece sa potvrđenom akutnom VTE od kojih je 528 bilo na terapiji rivaroksabanom, ispitivano je u 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih studija. Doziranje je prilagođeno na osnovu telesne mase kod pacijenata od rođenja do 18 godina starosti što je rezultiralo izloženošću koja je bila slična onoj zapaženoj

kod odraslih pacijenata sa TDV koji su uzimali rivaroksaban 20 mg jednom dnevno kao što je potvrđeno u fazi III studije ( videti odeljak 5.2).

*ENSTEIN Junior* studija faze III je bila randomizovana, aktivno kontrolisana, otvorena, multicentrična klinička studija u kojoj je učestvovalo 500 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od rođenja do 18 godina) sa potvrđenom akutnom VTE. Bilo je 276 dece uzrasta 12 do manje od 18 godina, 101 dete uzrasta 6 do manje od 12 godina, 69 dece uzrasta od 2 do manje od 6 godina i 54 dece mlađe od 2 godine.

VTE su kategorizovane kao VTE koje su povezane sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u rivaroksaban grupi i 37/165 pacijenata u kontrolnoj grupi), cerebralna venska i sinusna tromboza (CVST; 74/335 pacijenata u rivaroksaban grupi, 43/165 pacijenata u kontrolnoj grupi) i sve ostale VTE uključujući TDV i PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacijenata u rivaroksaban grupi, 85/165 pacijenata u kontrolnoj grupi). Najčešća manifestacija tromboze kod dece uzrasta od 12 do manje od 18 godina bila je ne-CVC-VTE kod njih 211 (76,4 %); kod dece uzrasta 6 do < 12 godina i od 2 do < 6 godina bio je CVST kod njih 48 (47,5 %) i 35 (50,7 %); kod dece uzrasta < 2 godine bio je CVC-VTE kod njih 37 (68,5 %). CVST nije prijavljen kod dece mlađe od 6 meseci u grupi koja je bila na terapiji rivaroksabanom. Ukupno 22 pacijenta od onih sa CVST imali su CNS infekciju (13 pacijenta u rivaroksaban grupi i 9 u kontrolnoj grupi).

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

Pacijenti koji su dobili inicijalne terapijske doze nefrakcionisanih heparina, niskomolekularnih heparina ili fondaparinuksa najmanje 5 dana, bili su randomizovani u odnosu 2:1 u dve grupe, jedni su bili na terapiji rivaroksabanom u dozi koja je prilagođena na osnovu telesne mase, druga je bila kontrolna grupa (heparini, VKA). Glavna studija je trajala 3 meseca (1 mesec za decu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE). Na kraju perioda od 3 meseca, dijagnostičko snimanje, koje je urađeno na početku, ponovljeno je ako je bilo klinički izvodljivo. Ovde je studija mogla biti završena ili po diskrecionom zahtevu istraživača produžena do ukupno 12 meseci ( za decu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE do 3 meseca).

Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE. Primarni ishod bezbednosti je bila kombinacija ozbiljnih krvarenja i klinički značajnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna. Sve događaje bezbednosti i efikasnosti je centralno procenila nezavisna komisija, koja nije znala koja je grupa primala koji lek. Rezultati efikasnosti i bezbednosti prikazani su u tabelama 11 i 12 u nastavku teksta.

Rekurentna VTE prijavljena je u rivaroksaban grupi kod 4 od 335 pacijenata i kod 5 od 165 pacijenata u kontrolnoj grupi. Kombinacija ozbiljnih krvarenja i klinički značajnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna je prijavljena kod 10 od 329 (3%) pacijenata u rivaroksaban grupi i 3 od 162 pacijenta (1,9%) u kontrolnoj grupi. Neto klinička korist ( simptomatska rekurentna VTE plus ozbiljno krvarenje) prijavljena je kod 4 od 335 pacijenata u rivaroksaban grupi i 7 od 165 pacijenta (1,9%) u kontrolnoj grupi. Normalizacija opterećenja tromba na ponovljenom snimanju zabeležena je kod 128 od 335 pacijenata koji su primali rivaroksaban i kod 43 od 165 pacijanata iz kontrolne grupe. Ovi nalazi su bili generalno slični među starosnim grupama. Bilo kakvo krvarenje izazvano lečenjem, javilo se kod 119 (36,2%) dece u grupi koja je bila na terapiji rivaroksabanom i kod 45 (27,8%) dece iz kontrolne grupe.

**Tabela 11: Rezultati efikasnosti na kraju glavnog perioda lečenja**

| Događaj                                                                                      | Rivaroksaban<br>N=335*               | Komparator<br>N=165*                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Rekurentna VTE (primarni ishod efikasnosti)                                                  | 4<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,4 %-3,0 %) | 5<br>(3,0 %, 95 % CI<br>1,2 %-6,6 %) |
| Kombinacija: Simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje pri ponovljenom snimanju | 5<br>(1,5 %, 95 % CI<br>0,6 %-3,4 %) | 6<br>(3,6 %, 95 % CI<br>1,6 %-7,6 %) |

|                                                                                                            |                                           |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kombinacija: Simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje + bez promena pri ponovljenom snimanju | 21<br>(6,3 %, 95 % CI<br>4,0 %-9,2 %)     | 19<br>(11,5 %, 95 % CI<br>7,3 %-17,4 %)  |
| Normalizacija pri ponovljenom snimanju                                                                     | 128<br>(38,2 %, 95 % CI<br>33,0 %-43,5 %) | 43<br>(26,1 %, 95 % CI<br>19,8 %-33,0 %) |
| Kombinacija: Simptomatska rekurentna VTE + ozbiljno krvarenje ( <i>net clinical benefit</i> )              | 4<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,4 %-3,0 %)      | 7<br>(4,2 %, 95 % CI<br>2,0 %-8,4 %)     |
| Plućna embolija sa smrtnim ishodom ili bez njega                                                           | 1<br>(0,3 %, 95 % CI<br>0,0 %-1,6 %)      | 1<br>(0,6 %, 95 % CI<br>0,0 %-3,1 %)     |

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

**Tabela 12: Rezultati bezbednosti na kraju glavnog lečenja**

| Događaj                                                                                                                         | Rivaroksaban<br>N=329*                | Komparator<br>N=162*                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Kombinacija: Ozbiljno krvarenje + klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna (primarni ishod bezbednosti) | 10<br>(3,0 %, 95 % CI<br>1,6 %-5,5 %) | 3<br>(1,9 %, 95 % CI<br>0,5 %-5,3 %) |
| Ozbiljno krvarenje                                                                                                              | 0<br>(0,0 %, 95 % CI<br>0,0 %-1,1 %)  | 2<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,2 %-4,3 %) |
| Bilo koje krvarenje izazvano terapijom                                                                                          | 119 (36,2 %)                          | 45 (27,8 %)                          |

\* SAF (engl. *safety analysis set*) - skup podataka za analizu bezbednosti, sva deca koja su randomizovana i koja su primila najmanje jednu dozu ispitivanog leka

Profil efikasnosti i bezbednosti rivaroksabana bio je uglavnom sličan između pedijatrijske VTE populacije i odrasle populacije sa TDV/PE, međutim, udeo ispitanika sa bilo kojim krvarenjem je bio veći kod pedijatrijske VTE populacije u odnosu na odraslu populaciju sa TDV/PE.

#### 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. 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 izuzela je 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

Sledeće informacije su dobijene na osnovu podataka dobijenih upotrebom leka kod odraslih.

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 i 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 vrednosti AUC ili  $C_{max}$  rivaroksabana u dozi od 2,5 i 10 mg.

Usled smanjenog obima resorpcije ustanovljena je oralna bioraspoloživost od 66% za tabletu od 20 mg u uslovima uzimanja tablete natašte. Kada se rivaroksaban 20 mg tablete uzimaju zajedno sa hranom uočeno je povećanje prosečne vrednosti za AUC od 39% u poređenju sa uzimanjem tableta natašte, ukazujući na gotovo potpunu resorpciju i veliku oralnu bioraspoloživost. Rivaroksaban u dozi od 15 mg i 20 mg treba uzimati uz obrok (*videti odeljak 4.2*).

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do oko 15 mg jednom dnevno u uslovima uzimanja natašte. Kod uzimanja uz obrok rivaroksaban 10 mg, 15 mg i 20 mg tablete su pokazale proporcionalnost dozi. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije kako doza raste.

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

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje srednje AUC vrednosti od 29% i  $C_{max}$  vrednosti od 56% je uočeno u poređenju tablete i rivaroksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga, primenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbegavati, jer to dovodi do smanjene resorpcije i 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 mogu primeniti i na manje doze rivaroksabana.

### *Pedijatrijska populacija*

Deca su primala rivaroksaban tablete ili oralnu suspenziju tokom ili neposredno nakon hranjenja i sa tipičnom porcijom tečnosti da bi se obezbedilo pouzdano doziranje. Kao i kod odraslih, rivaroksaban se brzo resorbuje nakon oralne primene tableta ili granula za oralnu suspenziju kod dece. Nema razlike u stepenu ili obimu resorpcije između tableta i granula za oralnu suspenziju. Nema farmakokinetičkih podataka nakon intravenske primene kod dece tako da je apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod dece nepoznata. Smanjenje relativne bioraspoloživosti sa povećanjem doze (mg/kg telesne mase) je primećeno što ukazuje na ograničenje resorpcije pri većim dozama, čak i prilikom unosa sa hranom. Rivaroksaban tablete u dozi od 20 mg treba uzimati zajedno sa hranom (*videti odeljak 4.2*).

### Distribucija

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

### *Pedijatrijska populacija*

*In vitro* podaci ne ukazuju na značajne razlike u vezivanju rivaroksabana za proteine plazme kod dece različitih uzrasnih grupa u odnosu na odrasle. Nema farmakokinetičkih podataka nakon intravenske primene kod dece.  $V_{ss}$  procenjen na osnovu farmakokinetičkog modela kod dece (uzrasta od rođenja do < 18 godina)

nakon oralne primene rivaroksabana zavisi od telesne mase i može biti opisan alometrijskom funkcijom, prosečno 113 l za osobu telesne mase 82,8 kg.

#### Biotransformacija i eliminacija

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

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

Neizmenjeni oblik rivaroksabana je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez drugih glavnih ili aktivnih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od približno 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Posle intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi 4,5 sata. Nakon oralne primene, eliminacija zavisi od brzine resorpcije leka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o specifičnom metabolizmu kod dece. Nema farmakokinetičkih podataka nakon intravenske primene kod dece. CL procenjen na osnovu farmakokinetičkog modela kod dece (uzrasta od rođenja do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana je zavisn od telesne mase i može biti opisan alometrijskom funkcijom, prosečno 8 l/h za osobu telesne mase 82,8 kg. Srednje geometrijske vrednosti za poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) procenjene na osnovu farmakokinetičkog modela opadaju sa smanjenjem godina i u opsegu su od 4,2 sata kod adolescenata do približno 3 sata kod dece uzrasta od 2 do 12 godina, dok su kod dece uzrasta od 0,5 do manje od 2 godine 1,9 sati i kod dece mlađe od 0,5 godina 1,6 sati.

#### Posebne grupe pacijenata

##### Pol

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

##### 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

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

Kod dece, doza rivaroksabana se prilagođava prema telesnoj masi. Eksploratorna analiza nije potvrdila značajan uticaj nedovoljne telesne mase ili gojaznosti na izloženost rivaroksabanu kod dece.

### Međuetničke razlike

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

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

### Oštećenje funkcije jetre

Odrasli 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*).

Nema kliničkih podataka koji se odnose na decu sa oštećenjem funkcije jetre.

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih, 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 i 1,6 puta, redom. Odgovarajuće povećanje farmakodinamskog odgovora bilo je više izraženo. Kod osoba sa blagim, merenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 i 2,0, redom, u poređenju sa zdravim ispitanicima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3; 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Ne očekuje se da se rivaroksaban uklanja dijalizom zbog toga što se u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

Ne preporučuje se primena rivaroksabana 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 poglavlje 4.4*).

Nema kliničkih podataka o primeni kod dece uzrasta 1 godina ili starijih sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

### Farmakokinetički podaci kod pacijenata

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

Kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom VTE koji su na terapiji rivaroksabanom čija je doza prilagođena na osnovu telesne mase što vodi ka izloženosti sličnoj onoj kod odraslih sa TDV koji su na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval predviđanja) u vremenskim intervalima uzorkovanja koji grubo predstavljaju maksimum i minimum koncentracija tokom doznog intervala objedinjeni su u tabeli 13.

**Table 13: Objedinjeni prikaz (geometrijska srednja vrednost (90% interval)) koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže (mikrogram/l) rivaroksabana prema režimu doziranja i starosti**

| <b>Vremenski intervali</b> |          |                         |          |                                 |          |                          |          |                                   |
|----------------------------|----------|-------------------------|----------|---------------------------------|----------|--------------------------|----------|-----------------------------------|
| <b>Jednom dnevno</b>       | <b>N</b> | <b>12-&lt;18 godina</b> | <b>N</b> | <b>6&lt;12 godina</b>           |          |                          |          |                                   |
| 2,5-4 sata post            | 171      | 241,5<br>(105-484)      | 24       | 229,7<br>(91,5-777)             |          |                          |          |                                   |
| 20-24 sata post            | 151      | 20,6<br>(5,69-66,5)     | 24       | 15,9<br>(3,42-45,5)             |          |                          |          |                                   |
| <b>Dva puta dnevno</b>     | <b>N</b> | <b>6-&lt;12 godina</b>  | <b>N</b> | <b>2-&lt;6 godina</b>           | <b>N</b> | <b>0,5-&lt;2 godina</b>  |          |                                   |
| 2,5-4 sata post            | 36       | 145,4<br>(46,0-343)     | 38       | 171,8<br>(70,7-438)             | 2        | Nema podataka            |          |                                   |
| 10-16 sati post            | 33       | 26,0<br>(7,99-94,9)     | 37       | 22,2<br>(0,25-127)              | 3        | 10,7<br>(Nema podataka)  |          |                                   |
| <b>Tri puta dnevno</b>     | <b>N</b> | <b>2-&lt;6 godina</b>   | <b>N</b> | <b>Rođenje do &lt; 2 godine</b> | <b>N</b> | <b>0.5-&lt; 2 godine</b> | <b>N</b> | <b>Rođenje do &lt; 0.5 godina</b> |
| 0.5-3 sata post            | 5        | 164,7<br>(108-283)      | 25       | 111,2<br>(22,9-320)             | 13       | 114,3<br>(22,9-346)      | 12       | 108,0<br>(19,2-320)               |
| 7-8 sata post              | 5        | 33,2<br>(18,7-99,7)     | 23       | 18,7<br>(10,1-36,5)             | 12       | 21,4<br>(10,5-65,6)      | 11       | 16,1<br>(1,03-33,6)               |

Vrednosti koje su ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) zamenjene su ½ LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ=0,5 mikrogram/l)

#### Farmakokinetički/farmakodinamski (PK/FD) odnos

Ispitivan je odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka (PK/PD) između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) posle primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje  $E_{\max}$  modelom. U principu, za PT, 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 mikrogram/l). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika.

#### Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost za indicaciju prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom.

### **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 sa klinički značajnim vrednostima izloženosti.

Kod pacova nije primećen uticaj na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost koja je rezultat farmakološkog mehanizma dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak posle implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svetle mrlje na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama leka u plazmi. U studijama pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, primećena je smanjena sposobnost preživljavanja okota pri dozama koje su bile toksične za skotne ženke.

Rivaroksaban je ispitivan kod mladih pacova koji su primali terapiju do 3 meseca počev od 4 dana života, pokazujući dozno nezavisno povećanje periinsularnog krvarenja. Nema dokaza o toksičnosti na neki određeni organ.

## **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 04F565020 brown*, sastava:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### **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 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. Nakon primene usitnjene tablete od 15 mg i 20 mg, odmah je potrebno enteralno hranjenje.

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**

002992336 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.