SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Runaplax, 10 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 48,475 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Jedna film tableta sadrži 0,081 mg boje *Sunset yellow FCF* (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 6 mm, boje breskve sa utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena
Preporučena doza rivaroksabana je 10 mg uzeta oralnim putem, jednom dnevno. Prvu dozu treba primeniti 6-10 sati posle hirurške intervencije, pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Trajanje terapije zavisi od individualnog rizika pacijenta od pojave venske tromboembolije, što je uslovljeno vrstom ortopedske hirurške intervencije.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kuka, preporučuje se da terapija traje 5 nedelja.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kolena, preporučuje se da terapija traje 2 nedelje.

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

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

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

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:
- provocirane TDV ili PE koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- neprovocirane TDV ili PE ili
- pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg jednom dnevno (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci).
Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20mg jednom dnevno razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti kod kojih se, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvila rekurentna TDV ili PE.

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

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

Ako se propusti doza tokom faze terapije sa 15 mg dva puta dnevno (1.–21. dan), pacijent treba odmah da uzme lek Runaplax da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Runaplax dnevno.
U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.

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

Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists, VKA) na terapiju lekom Runaplax
Pacijenti koji su na terapiji TDV, PE i prevenciji rekurencije, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom Runaplax treba da započnu kada je vrednost internacionalnog normolizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio*, INR) ≤ 2,5.

Prilikom prelaska pacijenta sa VKA na lek Runaplax, INR vrednosti će nakon unosa leka Runaplax biti lažno povećane. INR nije validan za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Runaplax i stoga se ne sme koristiti (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapije lekom Runaplax na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaska sa leka Runaplax na VKA. Tokom svakog prelaska na drugi antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Runaplax može doprineti povećanom INR.

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

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Runaplax
Za pacijenate koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, mora se prekinuti sa primenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primena leka Runaplax 0 do 2 sata pre termina za sledeću primenu parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparins,* LMWH)) po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prelazak sa terapije lekom Runaplax na terapiju parenteralnim antikoagulansima
Potrebno je prekinuti uzimanje leka Runaplax i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu leka Runaplax.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane, stoga kod ovih pacijenata lek Runaplax treba pažljivo koristiti. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).
- za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena, nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) (videti odeljak 5.2).
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE, nije potrebno menjati preporučenu dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa umerenim (30-49 ml/min) ili teškim (15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega: pacijente treba lečiti sa 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Posle toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno, ukoliko se proceni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

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

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

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

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

Pol
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

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

Način primene
Za oralnu upotrebu.
Tablete leka Runaplax 10 mg mogu se uzimati uz obroke ili nezavisno od obroka (videti odeljake 4.5 i 5.2).

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

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

4.3. Kontraindikacije

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

Klinički značajno aktivno krvarenje

Lezija ili stanje, za koje se smatra da predstavljaju značajan rizik od obilnog krvarenja. To može uključivati postojeće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološku hiruršku intervenciju, nedavnu intrakranijalnu hemoragiju, poznate varikse ezofagusa ili sumnju na njih, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili velike intraspinalne odnosno intracerebralne vaskularne anomalije.

Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lekova, na primer nefrakcionisanim heparinom (NFH), niskomolekularnim heparinom (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran-eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim uslovima promene antikoagulantne terapije (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje 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 jetre, *Child Pugh* stadijuma B i C (videti odeljak 5.2).

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

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

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

Kako je detaljnije prikazano u nastavku, nekoliko podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Nakon započinjanja terapije te pacijente treba pažljivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi komplikacija usled krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban za prevenciju VTE posle elektivnog hirurškog zahvata kolena ili kuka, to se može postići redovnim pregledima pacijenata, temeljnom kontrolom drenaže hirurške rane i povremenim merenjem koncentracije hemoglobina.
Kod svakog neobjašnjivog smanjenja koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mesto krvarenja.

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

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

Interakcija sa drugim lekovima
Primena rivaroksabana se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primenu (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-gp, te zbog toga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.5).

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

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja
Kao i sa drugim antitrombotičkim lekovima, ne preporučuje se primena rivaroksabana kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su pacijenti sa:

- kongenitalnim ili stečenim poremećajima krvarenja;
- teškom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom;
- drugim gastrointestinalnim bolestima bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija krvarenja (npr. zapaljenjska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest);
- vaskularnom retinopatijom;
- bronhiektazijama ili pulmonalnim krvarenjem u anamnezi.

Pacijenti sa kancerom
Pacijenti sa malignim bolestima mogu istovremeno imati i povećan rizik od krvarenja i tromboza. Kod pacijenata sa aktivnim kancerom, korist antitrombotičke terapije u odnosu na rizik od krvarenja treba razmotriti kod svakog pacijenta pojedinačno, zavisno od lokaliteta tumora, antineoplastične terapije i stadijuma bolesti. Tumori koji se nalaze u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu, povezuju se sa povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom.
Kod pacijenata sa malignim neoplazmama sa velikim rizikom za krvarenja, upotreba rivaroksabana je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

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

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom
Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, i kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein I antitela), kod kojih bi lečenje direktno delujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurška intervencija zbog preloma kuka
Primena rivaroksabana nije ispitivana u interventnim kliničkim ispitivanjima u kojima bi bila utvrđena efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj intervenciji nakon preloma kuka.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahteva trombolizu ili plućnu embolektomiju
Rivaroksaban se ne preporučuje kao druga terapijska opcija nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili plućnoj embolektomiji, jer bezbednost i efikasnost rivaroksabana nije potvrđena u ovim kliničkim situacijama.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija
Kada se izvodi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija pacijenti lečeni antitrombotičkim lekovima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija, su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera ili istovremenom primenom 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 neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji dobijaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse.
U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab (videti odeljak 5.2).
Treba da prođe najmanje 18 sati od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, mora da prođe najmanje 6 sati do primene sledeće doze rivaroksabana.
Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 sata.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije koje nisu elektivna hururška intervencija zamene kuka ili kolena

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, primena rivaroksabana u dozi od 10 mg, ako je moguće, se mora prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, što mora biti zasnovano na kliničkoj proceni lekara.
Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.
Primenu rivaroksabana treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane lekara (videti odeljak 5.2).

Starija populacija
Sa povećanjem godina starosti može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljak 5.2).

Dermatološke reakcije
Ozbiljne reakcije na koži povezane sa primenom rivaroksabana, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima - DRESS sindrom (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), prijavljene su tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti pod najvećim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: početak reakcije se u većini slučajeva javlja unutar prvih nedelja lečenja. Potrebno je prekinuti primenu rivaroksabana pri prvoj pojavi teškog osipa na koži (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem plikova) ili na bilo koji drugi znak preosetljivosti povezan sa lezijama sluzokože.

Informacije o pomoćnim supstancama
Lek Runaplax sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Lek Runaplax sadrži boju *sunset yellow FCF* (E110). Ova pomoćna supstanca može izazvati alergijske reakcije.

Lek Runaplax sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera
Istovremena primena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno) ili ritonavirom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je za 2,6 puta / 2,5 puta srednju AUC vrednost rivaroksabana, a za 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 primena rivaroksabana 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 su snažni inhibitori kako CYP3A4, tako i P-gp transportera (videti odeljak 4.4).

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

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

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta

vrednosti C_{max} rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funckije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje AUC vrednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i povećanja od 1,6 puta vrednosti C_{max} u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina ima aditivno dejstvo na oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4.).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji se smatra umerenim inhibitorom CYP3A4, povećao je srednju AUC vrednost 1,4 puta i srednju vrednost C_{max} 1,3 puta. Ova interakcija sa flukonazolom verovatno nije od kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega: videti odeljak 4.4).

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

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

Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno leče sa bilo kojim drugim antikoagulansima (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 relevantno produženje vremena krvarenja koje nije koreliralo sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko se pacijent istovremeno leči sa NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

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

Varfarin
Prevođenje 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) produžilo 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 trombinski potencijal bio aditivan.

Ukoliko je potrebno ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda prevođenja, mogu se koristiti aktivnost anti-faktora Xa, PiCT i Heptest jer varfarin nije imao uticaj na njih. Četvrtog dana nakon poslednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo dejstvo rivaroksabana.

Ukoliko je potrebno ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda prevođenja, merenje INR se može koristiti za C_{trough} rivaroksabana (koncentracija leka na kraju doznog intervala, 24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana), jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4
Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, 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.
Nije bilo klinički značajnih interakcija sa hranom (videti odeljak 4.2).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljeni kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, rizika od unutrašnjeg krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz placentu, primena rivaroksabana 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 rivaroksabana kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

Plodnost
Kod ljudi nisu sprovedene specifične studije sa rivaroksabanom radi procene uticaja na plodnost. U studiji o uticaju 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 mali uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: često) (videti odeljak 4.8).
Pacijenti kod kojih se jave ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost rivaroksabana je procenjena u trinaest pivotalnih studija faze III (videti Tabelu 1).
Ukupno 69608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze II i dve studije faze III bilo je izloženo rivaroksabanu.

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

Indikacija	**Broj pacijenata***	**Ukupna dnevna doza**	**Maksimalno trajanje terapije**
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece uzrasta ispod 18 godina nakon inicijalnog standardnog antikoagulantnog lečenja	329	Doza prilagođena telesnoj masi da bi se postigla izloženost slična onoj zapaženoj kod odraslih na terapiji TDV primenom rivaroksabana od 20 mg jednom dnevno	12 meseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10225	5 mg ili 10 mg primenjenih istovremeno uz ASK ili sa ASK i klopidogrelom ili tiklopidinom	31 mesec
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18244	5 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 meseci
	3256**	5mg primenjeno istovremeno uz ASK	42 meseca

*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana.
**Podaci iz ispitivanja VOYAGER PAD

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 (≥4%) su bila epistaksa (4,5%) i hemoragije u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

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

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevencija venske tromboembolije kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece uzrasta ispod 18 godina nakon inicijalnog standardnog antikoagulantnog lečenja	39,5% pacijenata	4,6% pacijenata
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent-godina	2,5 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	22 na 100 pacijent-godina	1,4 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent-godina	0,15 na 100 pacijent godina**
	8,38 na 100 pacijent-godina#	0,74 na 100 pacijent-godina***#

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom upotrebe rivaroksabana kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata je prikazana u Tabeli 3 u nastavku prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način:
Veoma često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 do < 1/10)
Povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100)
Retko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Veoma retko (< 1/10000)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita)[A,] Trombocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				
Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje gastrointestinalnog trakta (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], dijareja, povraćanje[A]	Suva usta			

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji				
Povećane vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi[A], povećana vrednost GGT[A]	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT-a), holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		*Stevens–Johnson*-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi)				Insuficijencija bubrega/akutna insuficijencija bubrega nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana sa primenom antikoagulanasa
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura (groznica)[A], periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovan edem[A]		
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH[A], povećana vrednost lipaze[A], povećana vrednost amilaze[A]			

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane[A]		Vaskularna pseudoaneurizma[C]		

[A]: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena.
[B]: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina.
[C]: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije 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 se nije povećala i nije utvrđena nikakva nova neželjena reakcija leka nakon analize ovih studija.

Opis odabranih neželjenih reakcija
Usled farmakološkog mehanizma destva, primena rivaroksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od skrivenog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni adekvatnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili u slučaju istovremene terapije lekom koja utiče na hemostazu (videti odeljak 4.4 „Rizik od krvarenja"). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.

Kod primene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije nakon težeg krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije ili nefropatije povezane sa primenom antikoagulanasa. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom procene stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja dozom do 1960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti radi uočavanja mogućih komplikacija krvarenja ili drugih neželjenih reakcija (videti odeljak "Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.

Dostupno je specifično reverzno sredstvo (andeksanet alfa) koje antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa). Treba razmotriti mogućnost primene aktivnog (medicinskog) uglja u cilju smanjenja resorpcije prekomerne doze rivaroksabana.

Postupak lečenja u slučaju krvarenja
Ukoliko se kod pacijenta koji primaju rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati (videti odeljak 5.2). 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 navedenim merama, treba razmotriti primenu ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana, ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, poput koncentrata protrombinskog kompleksa *(engl. prothrombin complex concentrate*, PCC), koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa (*engl. activated prothrombin complex concentrate*, APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kod pojedinaca koji primaju rivaroksaban trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primenom ovih proizvoda. 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 obilnih 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 aminokapronskom kiselinom i aprotininom nema iskustva kod pojedinaca koji primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskih hemostatika (dezmopresin) kod pojedinaca koji primaju rivaroksaban. Zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: B01AF01

Mehanizam dejstva
Rivaroksaban je izrazito selektivni direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskadne aktivacije koagulacije krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

Farmakodinamski efekti
Kod ljudi je primećena dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (engl. *Prothrombin Time*, PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r

vrednost iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR (engl. *International Normalized Ratio*) kalibrisan i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse. Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama, 5/95 percentila PT vrednosti (koristeći reagens Neoplastin), 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta), obuhvata raspon od 13 do 25 s (početne vrednosti pre hirurške intervencije iznose 12 do 15 s).

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate,* PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 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 vrijeme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

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

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

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

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

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

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

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

Veći VTE događaji	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomatski VTE događaji	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Obilna krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

Kao dodatak programu RECORD studije faze III, sprovedena je postmarketinška, neintervencijska, otvorena, kohortna studija (*XAMOS*), na 17413 pacijenata koji su bili podvrgnuti velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji kuka ili kolena, da bi se uporedio rivaroksaban sa drugom farmakološkom tromboprofilaksom (standardna terapija) pri uobičajenim uslovima. Simptomatska VTE se pojavila kod 57 (0,6%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban (n=8778) i 88 (1,0%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (n=8635: *hazard ratio* (HR) 0,63; 95% CI 0,43- 0,91; populacija u kojoj je ispitivana bezbednost). Obilno krvarenje se javilo kod 35 (0,4%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala rivaroksaban i kod 29 (0,3%) pacijenata koji su bili u grupi koja je primala standardnu terapiju (HR 1,10: 95% CI 0,67-1,80). Prema tome, rezultati su bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE
Klinički program rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u početnom i kontinuiranom lečenju akutne TDV i PE i prevenciji rekurentnih stanja.
U ispitivanje je uključeno preko 12800 pacijenata u četiri randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (*Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice*), a dodatno je sprovedena i unapred definisana objedinjena analiza *Einstein DVT* i *Einstein PE* studija. Ukupno zbirno trajanje terapije u svim studijama je bilo do 21 mesec.

U *Einstein DVT* studiju uključeno je 3449 pacijenata sa akutnom TDV koji su bili na terapiji TDV i prevenciji 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. Nakon toga je primenjivana doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U *Einstein PE* studiji bilo je uključeno 4832 pacijenta sa akutnom PE koji su bili na terapiji PE i prevenciji reukrentne TDV i PE. Dužina terapije bila je 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. Nakon toga je primenjivana doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obe studije, *Einstein DVT* i *Einstein PE* u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primenjivanog najmanje 5 dana u kombinaciji sa lečenjem antagonistom vitamina K dok je vrednost PT/INR bila u terapijskom rasponu (≥ 2,0). Terapija je nastavljena prilagođenom dozom antagoniste vitamina K radi održavanja vrednosti PT/INR unutar terapijskog raspona od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiju bilo je uključeno 1197 pacijenata sa TDV ili PE radi ispitivanja prevencije rekurentne TDV i PE. Terapija je trajala dodatnih 6 ili 12 meseci kod pacijenata koji su završili 6 do 12 meseci terapije zbog venske tromboembolije u zavisnosti od kliničke procene ispitivača. 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 bio simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentne

TDV ili PE sa smrtnim ishodom ili PE bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je bio definisan kao zbir rekurentne TDV, PE bez smrtnog ishoda i smrtnosti usled svih uzroka.

U *Einstein Choice* studiji, kod 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE, koji su završili 6-12 meseci antikoagulantne terapije, ispitivana je prevencija PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak antikoagulantne 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 5), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test ne-inferiornosti); *hazard ratio* (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 odnos rizika (engl. *hazard ratio,* HR*)* 0,67 (95% CI= 0,47 – 0,95), nominalnom p vrednošću p=0,027) u korist rivaroksabana. INR vrednosti su bile unutar terapijskog raspona 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, i 12 meseci, tim redom. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između vrednosti prosečnog centralnog vremena unutar terapijskog raspona (engl. *Time in Target INR Range,* TTR 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE (P=0,932 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

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

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

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

[a]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje posle čega sledi 20 mg jednom dnevno

[b]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlja terapija sa VKA

*$p < 0,0001$ (neinferiornost u odnosu na unapred određeni HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (superiornost)

U *Einstein PE* studiji (videti Tabelu 6) rivaroksaban je pokazao da nije inferioran u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p=0,0026 (test za neinferiornost); HR 1,123 (0,749-1,684)). Unapred definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) zabeležena je sa HR 0,849 (95%CI: 0,633 – 1,139) nominalna p vrednost p=0,275). INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosekom 63% vremena za prosečno trajanje terapije od 215 dana i 57%, 62% i 65% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između vrednosti prosečnog centralnog vremena unutar terapijskog raspona (TTR - *Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE (p=0,082 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, HR sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

Populacija uključena u studiju	4832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban[a] 3,6 ili 12 meseci N=2419	Enoksaparin/VKA[b] 3,6 ili 12 meseci N=2413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatska rekurentna TDV	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomatska PE i TDV	0	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Događaji obilnih krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

[a]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, nakon toga 20 mg jednom dnevno.
[b]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se, a zatim nastavlja sa terapijom VKA.
*p < 0,0026 (neinferiornost u odnosu na unapred definisani HR od 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

Populacija uključena u studiju	8281 pacijenata sa akutnom simptomatskom TDV ili PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban[a] 3, 6 ili 12 meseci N=4150	Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ili 12 meseci N=4131
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna TDV	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatska PE i TDV	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Događaji obilnog krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

[a]Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje, nakon toga doza od 20 mg jednom dnevno

[b]Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlja sa terapijom VKA
*p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na unapred definisani HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Unapred definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus događaji obilnog krvarenja) objedinjene analize zabeležena je sa HR 0,771 ((95%CI: 0,614 – 0,967) nominalna p vrednost p=0,0244).

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

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

Populacija uključena u studiju	1197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje lečenja	Rivaroksaban[a)] 6 ili 12 meseci N=602	Placebo 6 ili 12 meseci N=594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna TDV	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt pri kojoj se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Događaji obilnog krvarenja	4 (0,7%)	0
Klinički značajno krvarenje koje nije obilno	32 (5,4%)	7 (1,2%)

[a)] Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno
* p < 0,0001 (superiornost), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

U *Einstein Choice* studiji (videti Tabelu 9) terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i 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 (događaji obilnog 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 9: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz faze III studije *Einstein Choice*

Populacija uključena u studiju	3396 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N=1107	Rivaroksaban 10mg jednom dnevno N=1127	ASK 100mg jednom dnevno N=1131
Trajanje terapije medijana (interkvartilni raspon)	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatska rekurentna VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatska rekurentna PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatska rekurentna TDV	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt pri kojoj se PE ne može isključiti	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Događaji obilnog krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili obilna krvarenja (ukupna klinička korist)	23 (2,1%)$^{+}$	17 (1,5%)$^{++}$	53 (4,7%)

*p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR =0,34 (0,20-0,59).
**p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47).
$^{+}$Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno).
$^{++}$ Rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominalno).

Dodatno uz studije faze III *EINSTEIN* programa, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali rekurentne VTE, obilno krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 pacijenta sa akutnom TDV kako bi se ispitala bezbednost dugotrajne primene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban, stopa obilnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti usled svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred određena stratifikovana analiza procene sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmerene razlike na početku ispitivanja, ali rezidualni činioci (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos 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 usled 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 anamnezi, 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 Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) u Nemačkoj. Stope događaja na 100 pacijent-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) za urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) za ostala krvarenja.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom
U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slepom procenom parametara praćenja, rivaroksaban je upoređen sa varfarinom kod pacijenata sa anamnezom tromboze kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom tako da imaju visoki rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 pacijenata završeno prevremeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 ispitanika (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) < 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 podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rivaroksaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Oralna resorpcija rivaroksabana je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za tablete u dozi od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - natašte/posle obroka. Unošenje leka sa hranom ne utiče na vrednosti AUC ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban tablete od 2,5 mg i 10 mg mogu se uzeti uz obrok ili nezavisno od obroka. Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg, jednom dnevno. Pri većim dozama rivaroksaban pokazuje resorpciju ograničenu brzinom rastvaranja tablete, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu resorpcije sa povećanjem doze. Ovo je izraženije kada se lek uzima natašte nego posle obroka. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je srednje izražena, sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u opsegu od 30% do 40%, osim na dan hirurške intervencije i sledećeg dana, kada je varijabilnost izloženosti leku velika (70%).
Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% u srednjoj AUC vrednosti i C_{max} vrednosti je uočeno u poređenju tablete i rivoraksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva.
Izloženost je dalje smanjena kada se rivoraksaban oslobađa u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga, primenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i izloženosti rivaroksabanu.
Bioraspoloživost (izražena preko vrednosti AUC i C_{max}) bila je uporediva za dozu od 20 mg rivaroksabana primenjenog 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 primenu cele tablete.
Oslanjajući se na dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se verovatno mogu primeniti i na manje doze rivaroksabana.

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

Približno 2/3 uzete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše preko bubrega, a polovina preko fecesa. 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 bubrežne 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 ljudskoj plazmi, bez prisustva drugih glavnih ili aktivnih cirkulišućih 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 postaje ograničena brzinom resorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

Posebne populacije

Pol

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

Stariji pacijenti

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

Različite kategorije prema telesnoj masi

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

Međuetničke razlike

Nema klinički značajnih međuetničkih razlika između pacijenata bele rase, osoba crne rase (Afroamerikanaca), Hispanoamerikanaca, Japanaca i Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* stepena A) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (AUC rivaroksabana prosečno povećana 1,2 puta), što je skoro uporedivo sa vrednostima za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* B), srednja vrednost AUC rivaroksabana značajno je bila povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika. Vrednost AUC slobodne frakcije rivaroksabana povećala se 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 kontraindikovan kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* B i C (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
Izloženost rivaroksabanu se povećava u korelaciji sa smanjenjem 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 izraženije. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 i 2,0, redom, u poređenju sa zdravim ispitanicima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.
Ne očekuje se da se rivaroksaban uklanja pri dijalizi zbog toga što se u velikoj meri vezuje za proteine plazme.
Ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata čiji je klirens kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se primenjuje uz mere opreza kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 15-29 ml/min (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata
Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno za prevenciju VTE, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval pouzdanosti) od 2 – 4 sata i oko 24 sata nakon uzimanja doze (što okvirno predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila 101 (7 - 273) i 14 (4 - 51) mikrograma/l, tim redom.

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos
Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) nakon primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje E_{max} modelom. U principu, za PT, vrednosti bolje opisuje linearni model (engl. *linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3-4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata, na početne vrednosti faktora Xa i PT uticala je hirurška intervencija, što je dovelo do razlike u nagibu odnosa koncentracija-PT između vrednosti na dan posle operacije i vrednosti u stanju ravnoteže.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:
Laktoza, monohidrat
Natrijum-laurilsulfat
Hipromeloza 2910
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga tablete:
Opadry® Orange 04F530012, sastava:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Sunset yellow FCF (E110)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju
Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Blister od providne ili neprovidne PVC//PVDC folije i aluminijumske folije.
Pakovanje sadrži 28 film tableta.

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

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

Usitnjavanje tableta
Tablete rivaroksabana se mogu usitniti i suspendovati u 50 ml vode i primeniti preko nazogastrične sonde ili gastrične sonde za hranjenje nakon potvrde da je sonda postavljena u želudac. Nakon toga, sondu treba isprati vodom. Pošto resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja aktivne supstance, treba izbegavati davanje rivaroksabana distalno od želuca, jer to može dovesti do smanjene resorpcije, a time i do smanjenja izloženosti aktivnoj supstanci. Enteralno hranjenje nije potrebno odmah nakon primene tablete od 10 mg.

7. NOSILAC DOZVOLE
PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

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

003424755 2025

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

Datum prve dozvole: 13.01.2021.
Datum obnove dozvole: 10.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.