SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Runaplax, 15 mg, film tablete
Runaplax, 20 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Runaplax, 15 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 45,00 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).
Jedna film tableta sadrži 0,114 mg boje *Sunset yellow FCF* (E110).

Runaplax, 20 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 60,00 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).
Jedna film tableta sadrži 0,720 mg boje *Sunset yellow FCF* (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Runaplax 15 mg film tablete
Okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 6 mm, svetlonarandžaste boje sa utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani.

Runaplax 20 mg film tablete
Okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 7 mm, narandžaste boje sa utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti ≥ 75 godina, *diabetes mellitus*-a, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada (engl. *transient ischaemic attack*, TIA).

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).

Pedijatrijska populacija
Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina i telesne mase veće od 30 kg, nakon najmanje 5 dana inicijalnog lečenja parenteralnim antikoagulansom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih
Preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je takođe i preporučena maksimalna doza.

Terapiju rivaroksabanom 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 rivaroksaban 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 doza od 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 hirurška intervencija ili trauma).

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:
- pacijenata sa provociranom TDV ili PE, koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- pacijenata sa neprovociranom TDV ili PE ili
- pacijenata sa rekurentnom TDV ili PE u anamnezi.

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

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. dana	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. dana), pacijent treba odmah da uzme rivaroksaban da bi obezbedio količinu od 30 mg rivaroksabana 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 rivaroksaban 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.

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata
Terapiju rivaroksabanom kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina potrebno je početi nakon najmanje 5 dana početnog lečenja parenteralnim antikoagulansom (videti odeljak 5.1).

Doza za decu i adolescente izračunava se na osnovu telesne mase:
- Telesna masa od 30 kg do 50 kg: preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Telesna masa od 50 kg ili više: preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Za pacijente telesne mase manje od 30 kg pogledati Sažetak karakteristika leka koji sadrži rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju, dostupnog na tržištu.

Potrebno je redovno pratiti telesnu masu deteta i revidirati dozu. Tako će se osigurati održavanje terapijske doze. Prilagođavanje doze treba uraditi samo na osnovu promena telesne mase.

Kod dece i adolescenata potrebno je primenjivati terapiju najmanje 3 meseca. Lečenje se može produžiti do 12 meseci kada je to klinički potrebno. Kod primene u pedijatrijskoj populaciji, nema dostupnih podataka o smanjenju doze nakon 6 meseci lečenja. Potrebno je proceniti odnos koristi i rizika kod svakog pacijenta pojedinačno posle 3 meseca kontinuirane terapije, uzimajući u obzir rizik od rekurentne tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja.

Ako se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je pre moguće, ali samo u toku istog dana. Ako to nije moguće, potrebno je da pacijent preskoči dozu i nastavi sa uzimanjem sledeće doze kako je propisano. Pacijent ne sme uzeti dve doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

*Prelazak sa terapije antagonistima vitamina K (*engl. *Vitamin K Antagonists*, *VKA) na terapiju lekom Runaplax*
- Prevencija moždanog udara i sistemskog embolizma: terapija antagonistima vitamina K (VKA) treba prekinuti, a lečenje rivaroksabanom započeti kada je međunarodni normalizovani odnos (engl. *International Normalised Ratio,* INR) ≤ 3,0.
- Terapija TDV, PE i prevencija recidiva kod odraslih, terapija VTE i prevencija recidiva kod dece: terapiju sa VKA treba prekinuti, a terapiju rivaroksabanom treba započeti kada je INR ≤ 2,5.

Prilikom prelaska pacijenta sa terapije VKA na terapiju lekom Runaplax, INR vrednosti će nakon primene rivaroksabana biti lažno povećane. INR nije validan parametar za merenje antikoagulantne aktivnosti rivaroksabana i zbog toga se ne sme koristiti (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapije rivaroksabanom na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neodgovarajuću antikoagulantnu aktivnost tokom prelaza pacijenata sa terapije lekom Runaplax na terapiju VKA. Tokom svakog prelaza na drugi odgovarajući antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da rivaroksaban može doprineti povećanju vrednosti INR. Ako pacijenati prelaze sa terapije rivaroksabanom na VKA, oba leka treba davati istovremeno dok vrednost INR ne dostigne ≥ 2,0. Tokom prva dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno određivanjem vrednosti INR. Dok su pacijenti i na terapiji rivaroksabanom i na terapijiVKA, INR treba meriti posle ne manje od 24 sata

nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze rivaroksabana. Kada se primena rivaroksabana jednom prekine, određivanje INRvrednosti se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti
Potrebno je da deca i adolescenti, koji prelaze sa terapije rivaroksabanom na antagonist vitamina K, nastave da uzimaju rivaroksaban još 48 sati nakon prve doze antagonista vitamina K. Posle 2 dana istovremene primene, potrebno je odrediti INR vrednost pre uzimanja sledeće planirane doze rivaroksabana. Savetuje se nastavak terapije, istovremenom primenom rivaroksabana i VKA sve dok INR ne bude ≥ 2,0. Nakon prestanka primene rivaroksabana, INR vrednost se može pouzdano odrediti 24 sata od poslednje uzete doze (videti prethodni tekst i odeljak 4.5).

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

Prelazak sa terapije rivaroksabanom na terapiju parenteralnim antikoagulansima
Potrebno je prekinuti primenu rivaroksabana i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vreme kada bi bilo potrebno uzeti sledeću dozu rivaroksabana.

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 rivaroksaban 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 rekurentne TDV i PE: 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.

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

Pedijatrijska populacija:
- Deca i adolescenti sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): nije potrebno prilagođavanje doze, na osnovu podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 5.2).
- Deca i adolescenti sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1.73 m^2): rivaroksaban se ne preporučuje, jer nema dostupnih kliničkih podataka (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Rivaroksaban je kontraindikovan 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).
Nema dostupnih kliničkih podataka za primenu leka Runaplax kod dece i adolescenata sa oštećenjem funkcije jetre.

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

Telesna masa
Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle pacijente (videti odeljak 5.2).
Za pedijatrijske pacijente doza se određuje na osnovu telesne mase.

Pol
Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pacijenti koji se podvrgavaju 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 potvrditi da je rivaroksaban primenjivan 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 atrijalnom 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)), dodatno uz inhibitor receptora P2Y12 najduže 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom 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 od 0 do < 18 godina nisu utvrđene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom. Nema dostupnih podataka. U skladu s tim, ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim lečenja VTE i prevencije rekurentne VTE.

Način primene
Odrasli
Za oralnu upotrebu.
Tablete leka Runaplax 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom (videti odeljak 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. Nakon primene usitnjene film tablete leka Runaplax u dozi od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uneti hranu.
Usitnjena tableta može se dati i kroz želudačnu sondu (videti odeljke 5.2 i 6.6).

Deca i adolescenti telesne mase od 30 kg do 50 kg
Za oralnu upotrebu.

Pacijenta je potrebno posavetovati da tabletu proguta sa tečnošću. Takođe, potrebno je tabletu uzeti sa hranom (videti odeljak 5.2). Tablete je potrebno uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povrati unutar 30 minuta nakon uzimanja doze, potrebno je dati novu dozu. Međutim, ako pacijent povrati nakon što je od uzimanja doze prošlo više od 30 minuta, doza se ne sme ponovo primeniti, a sledeću dozu je potrebno uzeti prema rasporedu.

Tableta se ne sme deliti, da bi se obezbedio deo doze iz tablete.

Usitnjavanje tableta
Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, potrebno je primeniti rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju dostupan na tržištu.
Ako granule za oralnu suspenziju nisu odmah dostupne, a propisane su doze rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, doza se može dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke neposredno pre uzimanja i primeni oralno.

Usitnjena tableta se može dati kroz nazogastričnu ili gastričnu sondu za hranjenje (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.

Lezije 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, 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 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. Stoga 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 svakog neobjašnjivog smanjenja koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mesto krvarenja.

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

Pedijatrijska populacija
Postoje ograničeni podaci kod dece sa trombozom cerebralnih vena i sinusa, koji imaju infekciju CNS-a (videti odeljak 5.1). Rizik od krvarenja mora se pažljivo razmotriti 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.
Rivaroksaban 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).
Rivaroksaban 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 primena rivaroksabana kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

Interakcija sa drugim lekovima
Primena leka Runaplax 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, i zbog toga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od pojave krvarenja (videti odeljak 4.5).

Nema dostupnih kliničkih podataka o istovremenoj primeni sistemske terapije sa snažnim inhibitorima CYP 3A4 i P-gp kod dece (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 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 i krvarenja (npr. zapaljenska 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 smije 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.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI sa ugradnjom stenta
Dostupni su klinički podaci iz intervencijske studije čiji je primarni cilj bio procena bezbednosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI 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 anamnezi.

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 bi mogli biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj 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 poremećaje 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 dobijaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva sa upotrebom rivaroksabana u dozi od 15 mg i 20 mg u ovim situacijama.
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 je procenjeno da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab (videti odeljak 5.2). Međutim, tačno vreme

kada se postiže dovoljno slab antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato i treba ga proceniti u odnosu na hitnost dijagnostičke procedure.
Bazirano na farmakokinetičkim karakteristikama, od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera, mora proći najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih odraslih 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 tačnom vremenskom periodu kada deci treba postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji rivaroksabanom. U takvim slučajevima, potrebno prekinuti terapiju rivaroksabanom i razmotriti primenu kratkodelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije
Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, primena rivaroksabana u dozi od 15 mg ili 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 od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.
Terapiju rivaroksabanom 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 lijeka 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 nedjelja 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 da uzrokuje alergijske reakcije.

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

Nije poznat obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji. Podatke o interakcijama navedene u nastavku uočene kod odraslih i upozorenja navedena u odeljku 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 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 relevantnog 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 bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500mg 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 funkcije 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 eritriomicina 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 efekata 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.

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 kontraindikovan 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 manji 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)	10 225	5 mg ili 10 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili sa ASK i klopidogrel ili tiklopidin	31 mesec
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/ bolešću perifernih arterija (BPA)	18 244	5 mg primenjeno istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 meseci
	3256**	5 mg primenjenih istivremeno 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 su bila epistaksa (4,5%) i hemoragije u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

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

Indikacija	**Bilo kakvo krvarenje**	**Anemija**
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih 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 selektivni 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 to < 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: Sva neželjena dejstva prijavljena kod odraslih pacijenata uključenih u studije faze III ili tokom primene nakon stavljanja leka u promet*, 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, angioedema i alergijski edem		Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				
Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], dijareja, povraćanje[A]	Suva usta			
Hepatobilijarni poremećaji				

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Povećanje transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi[A], povećana vrednost GGT[A]	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT-a), 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 ekstremitetu[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 i 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 mjestu primene				
Povišena telesna temperatura[A], periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovan edem[A]		
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH[A], povećana vrednost lipaze[A], povećana vrednost amilaze[A]			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
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 sakupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze III. Nakon analize tih ispitivanja, incidenca neželjenih reakcija nije se povećala i nije identifikovana ni jedna nova neželjena reakcija.

Opis odabranih neželjenih reakcija
Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena rivaroksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od skrivenog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni adekvatnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili u slučaju istovremene terapije lekom koji utiče na hemostazu (videti 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 s primenom antikoagulanasa. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom procene stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Pedijatrijska populacija

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE
Procena bezbednosti primene kod dece i adolescenata zasniva se na podacima o bezbednosti iz dve studije faze II i jedne studije faze III, otvorenog dizajna sa aktivnom kontrolom, kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina. Bezbednosni podaci pri primeni rivaroksabana i komparatora bili su generalno slični kod pedijatrijske populacije različitih uzrasnih grupa. Bezbednosni profil kod 412 dece i adolescenata koji su bili na terapiji rivaroksabanom bio je sličan bezbednosnom profilu kod odraslih i konzistentan kod svih uzrasnih podgrupa, iako je procena ograničena malim brojem pacijenata.

Kod pedijatrijske populacije, glavobolja (veoma često 16,7%), povišena telesna temperatura (veoma često, 11,7%), epistaksa (veoma često, 11,2%), povraćanje (veoma često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povećane koncentracije bilirubina (često, 1,5%) i povećane koncentracije konjugovanog bilirubina (povremeno, 0,7%) su prijavljeni češće nego kod odraslih. Kao i u odrasloj populaciji, menoragija je zapažena u 6,6 % slučajeva (često), kod adolescenata ženskog pola nakon menarhe. Trombocitopenija, kakva je zapažena kod odrasle populacije nakon stavljanja leka u promet, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim

kliničkim ispitivanjima. Neželjene reakcije leka kod pedijatrijskih pacijenata su uglavnom bile blage do umerene težine.

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

Kod odraslih su prijavljeni retki slučajevi predoziranja dozom od 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“). Za primenu kod dece dostupni su ograničeni podaci. Usled ograničene resorpcije kod odraslih se očekuje efekat plafona bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim. Međutim, nema dostupnih podataka o supraterapijskim dozama kod dece.

Kod odraslih je dostupan specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana, ali njegova primena nije ustanovljena kod dece (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa).
Treba razmotriti mogućnost primene aktivnog (medicinskog) uglja u cilju smanjenja resorpcije prekomerne doze rivaroksabana.

Postupak lečenja u slučaju krvarenja
Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati kod odraslih. Kod dece prema proceni korišćenjem populacionog farmakokinetičkog (popPK) modela, poluvreme eliminacije 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 navedenim merama, mora se razmotriti primena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana, ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva poput koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kod odraslih i pedijatrijske populacije 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 odraslih osoba koje primaju rivaroksaban. Nema iskustava sa primenom ovih agenasa kod dece koja uzimaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskih hemostatika poput dezmopresina kod osoba koje primaju rivaroksaban. Ne očekuje se da rivaroksaban podleže dijalizi zbog toga što se u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: B01AF01

Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je izrazito 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 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 najmanjih 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 atrijalnom fibrilacijom koji primaju rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, 5/95 percentila za PT (koristeći reagens Neoplastin) 1-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) za dozu od 20 mg jednom dnevno se kretao od 14 do 40 s, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa dozom od 15 mg jednom dnevno od 10 do 50 s. Kod najmanjih koncentracija (u periodu od 16 do 36 sati nakon uzimanja tablete) 5/95 percentila za PT 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), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate,* PCC), PCC-a koji sarži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundu unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem od približno 3,5 sekundi koje je zapaženo kod PCC sa 4 faktora. Suprotno tome, PCC sa 3 faktora je imao veći i brži celokupni efekat na reverziju promena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora. (videti odeljak 4.9).
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

PT (neoplastin reagens), aPTT i anti-Xa test (sa kalibrisanim kvantitativnim testom) kod dece pokazuju slučnu korelaciju sa koncentracijama u plazmi. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna, uz nagib približno 1. Mogu se javiti pojedinačna odstupanja prema većim ili manjim vrednostima anti-Xa u odnosu na odgovarajuće koncentracije u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tokom kliničkog lečenja rivaroksabanom. Međutim, ako je klinički indikovano, koncentracije rivaroksabana mogu da se izmere kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima u mikrogram/l (za raspone zapaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi kod dece videti tabelu 13 u odeljku 5.2). Kad se anti-Xa test primenjuje za kvantifikovanje koncentracija rivaroksabana u plazmi kod dece, mora se uzeti u obzir donja granica kvantifikacije. Nije ustanovljen prag za efikasnost ili bezbednost primene.

Klinička efikasnost i bezbednost

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

Klinički program za ispitivanje rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom.

U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF bilo je uključeno 14264 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 meseca. 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 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% godišnje) (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, prema nameri lečenja (engl. *Intention to treat* - ITT), primarni događaji dogodili su se kod 269 pacijenata na terapiji rivaroksabanom (2,12% godišnje) i 306 na terapiji varfarinom (2,42% godišnje) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; P< o,001 za neinferiornost; P=0,117 za superiornost).

Rezultati za sekundarne parametre praćenja određene po hijerarhijskom rangu 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* - vreme u ciljnom INR rasponu od 2,0 – 3,0) u kvartilima podjednake veličine (P=0,74 za interakciju). Unutar najvećeg kvartila prema centru, odnos rizika (engl. *Hazard Ratio,* HR*)* sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,74 (95% CI, 0,49 – 1,12).

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

Tabela 4: Rezultati efikasnosti faze III studije ROCKET AF

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

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

Tabela 5: Rezultati bezbednosti faze III studije ROCKET AF

Populacija u studiji	Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijoma[a)]		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	*Hazard ratio (HR)* (95% CI) p-vrednost
Događaji obilnih i klinički značajnih krvarenja koja nisu obilna	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Događaji obilnih krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Smrt usled krvarenja*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritično krvarenje organa*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakranijalno krvarenje*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Smanjenje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzija 2 ili više jedinica pakovanih eritrocita ili pune krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044

Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalitet usled svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populacija na kojoj 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 atrijalnom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om u kliničkoj praksi. U studiji XANTUS, srednja vrednost CHADS2 skora je bila 1,9 i HAS-BLED skora je bila 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gde je srednja vrednost za CHADS2 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 koja se ne odnosi na CNS 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 s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom. 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 rezultiralo hospitalizacijom 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 i 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) za ostala krvarenja.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji
Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena kod 1504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije oralnim antikoagulansima) sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilju poređenja rivaroksabana sa prilagođenim 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 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 bezbjednosni 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 atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta
Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF-PCI) je sprovedena kod 2124 pacijenta sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su se podvrgli PCI-u 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 moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u anamnezi su bili izuzeti iz studije.

Pacijenti u grupi 1 su dobijali 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (odnosno 10 mg/dan kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorom. Pacijenti u grupi 2 su dobijali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojnu antitrombocitnu terapiju (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) npr. klopidogrel 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 (odnosno 10 mg kod ispitanika sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) jednom dnevno uz malu dozu ASK. Pacijenti u grupi 3

su dobijali prilagođenu dozu VKA uz DAPT tokom 1, 6 ili 12 meseci, nakon čega je primenjivan VKA u prilagođenoj dozi u kombinaciji sa malom dozom 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- kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda 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 atrijalnom 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 rekurentne TDV i PE
Klinički program rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana na početku i u nastavku lečenja 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* studiji 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 DTV* 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 PT/INR vrednosti unutar terapijskog raspona od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiji 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, ne-fatalne PE 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 6), 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 6: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz Faze III ispitivanja Einstein DVT

Populacija uključena u studiju	**3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena**	
Terapijska doza i trajanje lečenja	**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 pri kojoj 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%)
Događaji obilnih krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelje nakon čega sledi doza od 20 mg jednom dnevno.

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, nakon čega sledi terapija 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 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 7: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz faze III studije *Einstein PE*

Populacija uključena u studiju	4832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje lečenja	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 pri kojoj se PE ne može isključiti	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije obilno	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 doza od 20 mg jednom dnevno.

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, i 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 obedinjena analiza ishoda *Einstein DVT* i *Einstein PE* studija (videti Tabelu 8).

Tabela 8: 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 lečenja	Rivaroksaban[a)] 3, 6 ili 12 meseci N=4.150	Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 ili 12 meseci N=4.131
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 pri kojoj se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije obilno	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 9), 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) je pokazao veće stope za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

Tabela 9: 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 (0,0%)
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 10) 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 dozi od 20mg 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 faze III studije *Einstein Choice*

Populacija uključena u studiju	3396 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20mg 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 (0,0%)	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 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; (HR =0,34 (0,20-0,59).
**p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47).
[+]Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno).
[++] Rivaroksaban u dozi od 10mg jednom dnevno u odnosu na ASK u dozi os 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominalno).

Dodatno uz studije faze III *EINSTEIN* program, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali rekurentne VTE, 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.

Pedijatrijska populacija

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata
U 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih ispitivanja ispitano je ukupno 727 dece sa potvrđenom akutnom VTE, od kojih je 528 primilo rivaroksaban. Doziranje prilagođeno telesnoj masi pacijenta u uzrastu od rođenja do manje od 18 godina rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu koja je bila slična onoj zapaženoj kod odraslih pacijenata sa TDV lečenih rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, kako je potvrđeno u ispitivanju faze III (videti odeljak 5.2).

Ispitivanje faze III pod nazivom EINSTEIN Junior bilo je randomizovano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje kontrolisano aktivnim komparatorom, sprovedeno kod 500 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od rođenja do < 18 godina) sa potvrđenom akutnom VTE. Bilo je 276 dece uzrasta od 12 do < 18 godina, 101 dete uzrasta od 6 do < 12 godina, 69 dece uzrasta od 2 do < 6 godina i 54 deteta uzrasta < 2 godine.

VTE su bile kategorizovane ili kao VTE povezana sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 37/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator), cerebralna venska i sinusna tromboza (CVST; 74/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 43/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator) ili kao ostali slučajevi, uključujući TDV i PE (ne-CVC-VTE, 171/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 85/165 pacijenta u grupi koja je primala komparator). Najčešća manifestacija tromboze kod dece uzrasta od 12 do < 18 godina bio je ne-CVC- VTE, i to kod 211 (76,4%) deteta; kod dece uzrasta od 6 do < 12 godina i od 2 do < 6 godina to je bio CVST, i to kod 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) deteta, a kod dece uzrasta od < 2 godine to je bio CVC-VTE, kod njih 37 (68,5%). U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo dece < 6 meseci sa CVST. Ukupno 22 pacijenta sa CVST imalo je infekcije centralnog nervnog sistema (13 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 9 pacijenata u grupi koja je primala komparator).

VTE je bio provociran perzistentnim, tranzitornim ili i perzistentnim i tranzitornim faktorima rizika kod 438 (87,6%) deteta.

Pacijenti su prvo lečeni terapijskim dozama nefrakcionisanog heparina (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularnog heparina (engl. *low-molecular-weight heparin*, LMWH) ili fondaparinuksom tokom najmanje 5 dana i randomizovani u odnosu 2:1 u grupu koja je primala rivaroksaban u dozama prilagođenim telesnoj masi ili grupu koja je primala komparator (heparini, antagonist vitamina K) u glavnom periodu ispitivanog lečenja od 3 meseca (1 mesec za decu uzrasta < 2 godine sa CVC-VTE). Na kraju glavnog perioda ispitivanog lečenja ponovljeno je dijagnostičko ispitivanje, urađeno na početku ispitivanja, ako je to bilo klinički moguće. Ispitivano lečenje moglo se zaustaviti u tom trenutku, ili se prema proceni ispitivača moglo nastaviti do ukupno 12 meseci (za decu uzrasta < 2 godine sa CVC-VTE do 3 meseca).

Primarni ishod efikasnosti bila je simptomatska rekurentna VTE. Primarni ishod bezbednosti primene bio je kompozit obilnog krvarenja i klinički značajnog krvarenja koje nije klasifikovano kao obilno (engl. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Sve ishode efikasnosti i bezbednosti primene procenila je centralna nezavisna komisija koja nije imala podataka o dodeljenom lečenju. Rezultati za efikasnost i bezbednost primene prikazani su u tabelama 11 i 12 u nastavku teksta.

Rekurentna VTE u grupi koja je primala rivaroksaban dogodila se kod 4 od 335 pacijenata, a u grupi koja je primala komparator kod 5 od 165 pacijenata. Kompozitna mera sastavljena od ozbiljnog krvarenja i CRNMB prijavljena je kod 10 od 329 pacijenata (3%) lečenih rivaroksabanom, i kod 3 od 162 pacijenta (1,9%) lečenih komparatorom. Neto klinička korist (simptomatska rekurentna VTE plus događaji ozbiljnog krvarenja) prijavljena je u grupi lečenoj rivaroksabanom kod 4 od 335 pacijenata, i u grupi lečenoj komparatorom kod 7 od 165 pacijenata. Normalizacija obima tromba na ponovljenim dijagnostičkim ispitivanjima javila se kod 128 od 335 pacijenata lečenih rivaroksabanom i kod 43 od 165 pacijenata lečenih komparatorom. Ti rezultati bili su uglavnom slični u svim starosnim grupama. Bilo je 119 (36,2%) dece sa bilo kojim krvarenjem nastalim tokom lečenja u grupi koja je primala rivaroksaban i 45 (27,8%) dece u grupi koja je primala komparator.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti primene na kraju glavnog perioda lečenja

Događaj	**Rivaroksaban N = 335***	**Komparator N = 165***
Rekurentna VTE (primarni ishod efikasnosti)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje na ponovljenom dijagnostičkom snimanju	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje + bez promene na ponovljenom dijagnostičkom snimanju	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 11,5%, 95% CI (7,3%-17,4%)
Normalizacija na ponovljenom dijagnostičkom snimanju	128 (38,2%, 95% CI (33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI, (19,8%-33,0%)
Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + ozbiljno krvarenje (neto klinička korist)	4 (1,2%, 95% CI (0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI) (2,0%-8,4%)
Plućna embolija sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	1 (0,3%, 95% CI (0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI) (0,0%-3,1%)

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

Tabela 12: Rezultati bezbednosti primene na kraju glavnog perioda lečenja

	Rivaroksaban N = 329*	**Komparator N = 162***
Kompozitni ishod: ozbiljno krvarenje + CRNMB (primarni ishod bezbednosti primene)	10 (3,0%, 95%CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95%CI 0,5%-5,3%)
Ozbiljno krvarenje	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Bilo koje krvarenje nastalo tokom lečenja	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF (engl. *Safety Analysis Set*) = skup podataka za analizu bezbednosti primene, sva deca koja su bila randomizovana i primila najmanje 1 dozu ispitivanog leka

Profil efikasnosti i bezbednosti primene rivaroksabana kod pedijatrijskih pacijenata sa VTE bio je uglavnom sličan onom kod odraslih pacijenata sa TDV/PE, međutim, odnos ispitanika sa bilo kojim krvarenjem bio je viši u pedijatrijskoj populaciji sa VTE, u poređenju sa odraslom populacijom 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 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-beta2-glikoprotein-I antitela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 pacijenata završeno prevremeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 ispitanika (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina (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
Informacije navedene u nastavku teksta dobijene su na osnovu podataka o upotrebi leka kod odraslih osoba.
Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) koja se postiže 2-4 sata posle 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. Uzimanje leka sa hranom ne utiče na vrednosti AUC ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 mg 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 sa hranom (videti odeljak 4.2).
Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg, jednom dnevno. Sa unosom hrane rivaroksaban 10 mg, 15 mg i 20 mg tablete su pokazale proporcionalnost dozi. Pri većim dozama resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tableta, smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije sa povećanjem doze.
Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umerena, sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u opsegu od 30% do 40%.

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu.
Smanjenje od 29% i 56% u 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.

Pedijatrijska populacija
Deca su uzimala rivaroksaban tablete ili suspenziju za oralnu primenu tokom ili neposredno nakon hranjenja ili uzimanja hrane i sa odgovarajućom količinom tečnosti kako bi se osiguralo pouzdano doziranje.
Kao i kod odraslih, rivaroksaban se resorbuje brzo nakon oralne primene tableta ili granula za oralnu suspenziju kada se primenjuje kod dece. Nije uočena razlika u stepenu ili obimu resorpcije između tableta i granula za oralnu suspenziju. Nisu dostupni podaci o farmakokinetici nakon intravenske primene kod dece, tako da apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod dece nije poznata. Pronađeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti usled povećanja doza (po mg/kg telesne mase), što upućuje na to da za veće doze postoji ograničenje resorpcije, čak i kad se uzimaju uz obrok.
Rivaroksaban tablete u dozi od 15 mg i 20 mg potrebno je uzeti tokom hranjenja ili uz obrok (videti odeljak 4.2).

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.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o specifičnom vezivanju rivaroksabana za protine plazme kod dece. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. Procena Vss korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modela kod dece (raspon uzrasta od 0 do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, prosečno 113 l za ispitanika telesne mase 82,8 kg.

Biotransformacija i eliminacija
Kod odraslih, približno 2/3 unete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše preko 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 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 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.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o specifičnom metabolizmu kod dece. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. Procena CL korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modela kod dece (raspon uzrasta od rođenja do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, prosečno od 8 l/h za ispitanike telesne mase 82,8 kg. Geometrijske srednje vrednosti poluvremena eliminacije ($t_{½}$) procenjene korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modela smanjuje se kako se smanjuje uzrast, i to u rasponu od 4,2 sata kod adolescenata do približno 3 sata kod dece uzrasta od 2-12 godina, pa sve do 1,9 sati i 1,6 sati kod dece uzrasta od 0,5 do <2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

Posebne populacije

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

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
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, rivaroksaban se dozira na osnovu telesne mase. Eksploratorna analiza nije otkrila relevantan uticaj nedovoljne telesne mase ili gojaznosti na izloženost rivaroksabanu kod dece.

Međuetničke razlike
Kod odraslih, nema klinički značajnih međuetničkih razlika između pacijenata bele rase, osoba crne rase (Afroamerikanaca), Hispanoamerikanaca, Japanaca i Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.
Eksploratorna analiza nije otkrila relevantne 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 (*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).

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

Oštećenje funkcije bubrega
Kod odraslih, 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).

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni kod dece uzrasta od 1 godine ili starije sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata
Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u terapiji akutne TDV, geometrijska sredina koncentracije (90% interval predviđanja) od 2 – 4 sata i oko 24 h nakon uzimanja doze (što grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila 215 (22 - 535) i 32 (6 - 239) mikrograma/L, tim redom.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnim VTE koji primaju rivaroksaban prilagođen telesnoj masi što dovodi do izloženosti sličnoj onoj kod odraslih pacijenata sa TDV koji primaju dozu od 20 mg jednom dnevno, srednje geometrijske koncentracije (90% interval) u vremenskim intervalima uzorkovanja koji približno predstavljaju maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doze sumirani su u Tabeli 13.

Tabela 13: Zbirna statistika (geometrijska sredina (90% interval)) koncentracija rivaroksabana u stabilnom stanju u plazmi (mcg/l) prema režimu doziranja i starosti

Vremenski intervali	-	-	-	-	-	-	-	-
Jednom dnevno	**N**	**12 - < 18 godina**	**N**	**6 - < 12 godina**			**-**	**-**
Nakon 2,5-4h	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)			-	-
Nakon 20-24h	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)			-	-
Dva puta dnevno	**N**	**6 - < 12 godina**	**N**	**2 - < 6 godina**	**N**	**0,5 -< 2 godine**	**-**	**-**
Nakon 2,5-4h	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	Nije izračunato	-	-
Nakon 10-16h	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (nije izračunato – nije izračunato)	-	-
Tri puta dnevno	**N**	**2 -< 6 godina**	**N**	**Rođenje - < 2 years**	**N**	**0.5 -< 2 godine**	**N**	**Rođenje - < 0.5 godina**
Nakon 0,5-3h	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
Nakon 7-8h	3	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

Vrednosti ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ) su zamenjene sa 1/2 LLOQ za izračunavanje statistike (LLOQ = 0,5 mcg/L).

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.

Pedijatrijska populacija
Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost u indikaciji za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom atrijalnom fibrilacijom.

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.

Rivaroksaban je ispitan na juvenilnim pacovima koji su primali terapiju od 4. postnatalnog dana u trajanju do 3 meseca, pokazujući povećanje krvarenja u periinsularnom području, koje nije zavisno od doze. Nisu primećeni znakovi toksičnosti za neki određeni organ.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Runaplax, 15 mg, film tablete

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

Film obloga tablete:
Opadry® Orange 04F530006, sastava:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Sunset Yellow FCF (E110)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Runaplax, 20 mg, film tablete

Jezgro film tablete:
Laktoza, monohidrat
Natrijum-laurilsulfat
Hipromeloza 2910
Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga tablete:
Opadry® Orange 04F530010, sastava:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Sunset Yellow FCF (E110)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (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 apsorpcija 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. Nakon primene usitnjene tablete rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, potrebno je da odmah sledi enteralno hranjenje.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

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

Runaplax, 15 mg, film tablete: 003424928 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.