

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rivaroksaban SK, 10 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 27,90 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Svetlocrvene, okrugle bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „I“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena (ugradnja veštačkog kuka ili kolena).

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Preporučena doza je 10 mg rivaroksabana koja se uzima oralno jednom dnevno. Početnu dozu treba uzeti 6 do 10 sati nakon operacije, pod uslovom da je postignuta hemostaza.

Trajanje terapije zavisi od individualnog rizika kod pacijenta za nastanak venske tromboembolije, što je određeno vrstom ortopedске hirurške intervencije.

- Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikoj hirurškoj intervenciji zamene (ugradnje) kuka, preporučeno trajanje terapije je 5 nedelja.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikoj hirurškoj intervenciji zamene (ugradnje) kolena, preporučeno trajanje terapije je 2 nedelje.

Ako propusti dozu, pacijent treba odmah da uzme lek Rivaroksaban SK, a zatim od sledećeg dana da nastavi sa uzimanjem leka jednom dnevno, kao i ranije.

Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentnih TDV i PE

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

Kratko trajanje terapije (od najmanje 3 meseca) treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE provociranim glavnim prolaznim faktorima rizika (npr. nedavnom velikom operacijom ili traumom).

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- provocirane TDV ili PE, koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- neprovocirane TDV ili PE ili
- pacijenata sa rekurentnom TDV ili PE u anamnezi.

Kada je indikovana produžena prevencija rekurentne TDV i PE (nakon završetka terapije TDV ili PE u trajanju od najmanje 6 meseci), preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je rizik od rekurentne TDV ili PE veliki, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima ili kod kojih je rekurentna TDV ili PE nastala tokom produžene prevencije lekom Rivaroksaban SK u dozi od 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti primenu leka Rivaroksaban SK u dozi od 20 mg jednom dnevno.

Trajanje terapije i odabir doze treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno nakon pažljive procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

	Vremenski period	Raspored doziranja	Ukupna dnevna doza
Terapija i prevencija rekurentne TDV i PE	1-21. dan	15 mg dva puta dnevno	30 mg
	Od 22. dana nadalje	20 mg jednom dnevno	20 mg
Prevencija rekurentne TDV i PE	Nakon završetka terapije TDV ili PE u trajanju od najmanje 6 meseci	10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno	10 mg ili 20 mg

Ako se tokom faze terapije sa dozom od 15 mg dva puta dnevno (1-21. dan) propusti doza, pacijent treba odmah da uzme lek Rivaroksaban SK da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Rivaroksaban SK dnevno. U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi redovno da uzima lek u dozi od 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 SK i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Dozu ne treba udvostručavati tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevođenje sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists, VKA) na terapiju lekom Rivaroksaban SK

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

Prilikom prevođenja pacijenata sa terapije sa VKA na terapiju lekom Rivaroksaban SK, vrednosti Internacionalnog Normalizovanog Odnosa, (INR) će nakon uzimanja leka Rivaroksaban SK biti lažno povećane. INR nije validan parametar za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Rivaroksaban SK i stoga ga ne treba koristiti (videti odeljak 4.5).

Prevođenje sa terapije lekom Rivaroksaban SK na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za nastupanje neadekvatne antikoagulacije tokom prevođenja sa terapije lekom Rivaroksaban SK na VKA. Tokom svakog prevođenja na drugi antikoagulans treba osigurati kontinuiranu

adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Rivaroksaban SK može doprineti povećanju vrednosti INR.

Kod pacijenata koji prelaze sa leka Rivaroksaban SK na VKA, oba leka treba davati istovremeno dok INR ne dostigne vrednost $\geq 2,0$.

Tokom prva dva dana perioda prevođenja, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA praćeno kontrolisanjem INR. Dok pacijenti primaju i lek Rivaroksaban SK i VKA, vrednost INR ne treba određivati u periodu kraćem od 24 sata nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze leka Rivaroksaban SK. Kada se primena leka Rivaroksaban SK obustavi, određivanje vrednosti INR se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Prevođenje sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Rivaroksaban SK

Za pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, treba prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i početi primenu leka Rivaroksaban SK u periodu od 0 do 2 sata pre predviđenog vremena za sledeću primenu parenteralnog leka (npr. niskomolekularnog heparina) ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prevođenje sa leka Rivaroksaban SK na parenteralne antikoagulanse

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba dati u vreme kada bi trebalo uzeti sledeću dozu leka Rivaroksaban SK.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 15-29 mL/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povećane. Stoga, kod ovih pacijenata lek Rivaroksaban SK treba koristiti sa oprezom. Primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- Za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 50-80 mL/min) ili sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) (videti odeljak 5.2).
- Za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE: nije potrebno prilagođavanje preporučene doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 50-80 mL/min) (videti odeljak 5.2).
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 30-49 mL/min) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 15-29 mL/min): pacijente treba lečiti dozom od 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Nakon toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno ukoliko je kod pacijenta procenjeni rizik za nastupanje krvarenja veći od rizika od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu doze od 15 mg jednom dnevno zasnovana je na farmakokinetičkom modelovanju i nije proučavana u kliničkim uslovima (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Oštećenje funkcije jetre

Lek Rivaroksaban SK je kontraindikovao kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* skorom B i C (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Telesna masa

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Rivaroksaban SK kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga, primena leka Rivaroksaban SK 10 mg se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene

Lek Rivaroksaban SK je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Rivaroksaban SK može se usitniti i pomešati sa vodom ili kašom od jabuke neposredno pre oralne primene leka.

Usitnjena tableta leka Rivaroksaban SK može se takođe primeniti kroz gastričnu sondu (videti odeljke 5.2 i 6.6).

4.3. Kontraindikacije

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

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da predstavlja značajan rizik od većeg krvarenja. Ovo može da uključuje postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili suspektne ezofagealne varikozitete, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne i intracerebralne vaskularne poremećaje.

Istovremena terapija bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcionisanim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim u specifičnim okolnostima kada se menja antikoagulaciona terapija (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin (UFH) primenjuje u dozama neophodnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5).

Oboljenje jetre udruženo 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 krvarenja

Kao i sa drugim antikoagulansima, pacijente koji uzimaju lek Rivaroksaban SK treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primena u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Ukoliko se pojavi teško krvarenje, primenu leka Rivaroksaban SK treba prekinuti (videti odeljak 4.9).

U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, genitourinarna uključujući neuobičajeno vaginalno i povećano 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 da bude korisno za

otkrivanje skrivenog krvarenja i procenu kliničkog značaja vidljivog krvarenja, kada se to proceni odgovarajućim.

Kako je detaljnije prikazano u nastavku teksta, nekoliko podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Nakon započinjanja terapije, te pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma komplikacija usled krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji primaju lek Rivaroksaban SK zbog prevencije venske tromboembolije nakon elektivne hirurške intervencije zamene kuka ili kolena, to se može učiniti redovnim lekarskim pregledima pacijenta, pažljivim praćenjem drenaže hirurške rane i periodičnim merenjem koncentracije hemoglobina.

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

Iako se tokom lečenja rivaroksabanom ne zahteva rutinsko praćenje izloženosti leku, određivanje koncentracije rivaroksabana kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje izloženosti rivaroksabanu može biti od pomoći kao informacija tokom donošenja kliničkih odluka, npr. u slučaju predoziranja ili hitne hirurške intervencije (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu se značajno povećati (u proseku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Lek Rivaroksaban SK treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa klirensom kreatinina u opsegu 15-29 mL/min. Primena ovog leka se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lek Rivaroksaban SK treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 30-49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa drugim lekovima

Primena leka Rivaroksaban SK se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolske antimikotike za sistemsku primenu (poput ketokonazola, itakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-gp, te stoga 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).

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina (ASK) i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), i inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Kod pacijenata sa rizikom od pojave ulceroznog gastrointestinalnog oboljenja može se razmotriti primena odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljak 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulanasa, primena rivaroksabana se ne preporučuje kod pacijenata koji su sa povećanim rizikom od krvarenja, kao što su pacijenti sa sledećim stanjima:

- kongenitalni i stečeni poremećaji krvarenja;
- teška nekontrolisana arterijska hipertenzija;
- ostala gastrointestinalna oboljenja bez aktivne ulceracije koja mogu potencijalno da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest);
- vaskularna retinopatija;
- bronhiektazija ili prethodno pulmonarno krvarenje.

Pacijenti sa kancerom

Pacijenti sa malignom bolešću mogu istovremeno imati i povećan rizik od krvarenja i tromboze. Kod

pacijenata sa aktivnim kancerom, korist antitrombotske terapije u odnosu na rizik od krvarenja treba razmotriti kod svakog pacijenta posebno, zavisno od lokaliteta tumora, antineoplastične terapije i stadijuma bolesti. Tumori koji su lokalizovani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu, povezani su sa povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom.

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

Pacijenti sa veštačkim zaliscima

Rivaroksaban ne treba koristiti za profilaksu nastanka tromba kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zameni aortnih zalistaka (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Bezbednost i efikasnost primene leka Rivaroksaban SK nisu ispitivani kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima; stoga nema podataka koji bi potvrdili da lek Rivaroksaban SK obezbeđuje adekvatan antikoagulacioni efekat u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lekom Rivaroksaban SK se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Primena direktno delujućih oralnih antikoagulanasa (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOACs), uključujući rivaroksaban, ne preporučuje se kod pacijenata koji imaju trombozu u anamnezi i kod kojih je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Primena ovih lekova se naročito ne preporučuje kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta2-glikoprotein-I antitela), kod kojih bi terapija direktno delujućim oralnim antikoagulansima mogla da bude povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurška intervencija nakon preloma kuka

Primena rivaroksabana kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj intervenciji nakon preloma kuka nije ispitivana u intervencijskim kliničkim studijama kako bi bila utvrđena efikasnost i bezbednost leka kod ove grupe pacijenata.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kod kojih je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Lek Rivaroksaban SK se ne preporučuje kao druga terapijska opcija nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju, s obzirom da bezbednost i efikasnost leka Rivaroksaban SK u tim kliničkim situacijama nisu utvrđene.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, pacijenti koji su lečeni antikoagulansima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, što može dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati postoperativnim korišćenjem trajnih epiduralnih katetera ili istovremenom primenom lekova koji utiču na hemostazu. Rizik takođe može biti povećan i traumatskom ili ponavljanom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. Ove pacijente treba redovno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija creva ili bešike). Ukoliko se uoči neurološki poremećaj, potrebno je hitno sprovesti dijagnostičke i terapijske mere. Kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili koji će ih primati za tromboprofilaksu, pre neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na rizik.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se izvode kada je antikoagulacioni efekat rivaroksabana procenjen kao slab (videti odeljak 5.2).

Pre vađenja epiduralnog katetera potrebno je da prođe najmanje 18 sati od poslednje primene rivaroksabana. Nakon vađenja katetera, treba da prođe najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana.

Ukoliko se dogodi traumatska punkcija, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 sata.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurških intervencija koje nisu elektivna hirurška intervencija zamene kuka ili kolena

Ukoliko je potrebno izvesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, primenu leka Rivaroksaban SK 10 mg treba obustaviti najmanje 24 sata pre intervencije, ako je to moguće i na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, potrebno je izvršiti procenu povećanog rizika od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, primenu leka Rivaroksaban SK treba nastaviti što je pre moguće, pod uslovom da to dopušta klinička situacija i da je prema oceni nadležnog lekara uspostavljena odgovarajuća hemostaza (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Sa povećanjem starosne dobi 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 DRESS sindrom, prijavljene su tokom postmarketinškog praćenja leka (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti pod najvećim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: reakcije u većini slučajeva nastupaju tokom prvih nedelja terapije. Potrebno je prekinuti primenu rivaroksabana pri prvoj pojavi teškog osipa na koži (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem plikova) ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti povezanog sa lezijama sluzokože.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno), ili ritonavirom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta / 2,5 puta srednju vrednost PIK rivaroksabana, a 1,7 puta / 1,6 puta srednju C_{max} vrednost rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli dovesti do povećanja rizika od krvarenja. Stoga, primena leka Rivaroksaban SK se ne preporučuje kod pacijenata koji se istovremeno leče azolskim 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 transportera, u manjoj meri povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg, dva puta dnevno), na primer, za koji se smatra da je snažan inhibitor CYP3A4 i umereni inhibitor P-gp transportera, povećavao je srednju PIK vrednost rivaroksabana 1,5 puta, a C_{max} rivaroksabana 1,4 puta. Interakcija sa klaritromicinom najverovatnije nije klinički značajna za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega: videti odeljak 4.4.)

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji je umereni inhibitor CYP3A4 i P-gp transportera, povećavao je srednju PIK i C_{max} vrednost rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najverovatnije nije klinički značajna za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.

Kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg, tri puta dnevno) je povećavao srednju PIK vrednost rivaroksabana 1,8 puta a C_{max} 1,6 puta, u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin je povećavao srednju PIK vrednost rivaroksabana 2,0 puta a C_{max} 1,6 puta, u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Efekat eritromicina je aditivan na efekat oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno), koji se smatra za umereni inhibitor CYP3A4, povećao je srednju PIK vrednost 1,4 puta i srednju C_{max} 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije klinički značajna za

većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega: videti odeljak 4.4.)

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

Antikoagulansi

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

Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno leče bilo kojim drugim antikoagulansom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Kao i sa drugim antikoagulansima, postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata u slučaju istovremene primene sa SSRI ili SNRI, zbog njihovog prijavljenog efekta na trombocite. Kad su se istovremeno primenjivali u kliničkom programu rivaroksabana, u svim terapijskim grupama su uočene numerički veće stope obilnih ili klinički značajnih krvarenja koja nisu obilna.

Varfarin

Prevođenjem pacijenata sa varfarina koji je antagonist vitamina K (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produženo je protrombinsko vreme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (pojedinačne INR vrednosti do 12 se mogu uočiti), dok je uticaj na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombin potencijal bio aditivan.

Za 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 uticaj rivaroksabana.

Za ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda prevođenja, određivanje INR se može koristiti pri minimalnoj koncentraciji (C_{trough}) rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, smanjivala je srednju PIK vrednost rivaroksabana za približno 50%, 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. Stoga, treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim induktorima CYP3A4, osim ukoliko se pacijent intenzivno prati radi uočavanja znakova i simptoma tromboze.

Ostali istovremeno primenjivani lekovi

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

Nisu uočene klinički značajne interakcije sa hranom (videti odeljak 4.2).

Laboratorijski parametri

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost i efikasnost primene leka Rivaroksaban SK kod trudnica nisu utvrđeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Usled potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičkog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz placentu, primena leka Rivaroksaban SK je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

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

Dojenje

Bezbednost i efikasnost primene leka Rivaroksaban SK kod dojilja nisu utvrđeni. Podaci dobijeni iz studija na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mleko. Zbog toga, primena leka Rivaroksaban SK je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Treba doneti odluku o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom.

Plodnost

Nisu sprovedene posebne studije sa rivaroksabanom u cilju utvrđivanja efekata na plodnost u humanoј populaciji. U studiji na mužjacima i ženama pacova nisu utvrđeni efekti na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Ukupno 69608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dve studije faze II i dve studije faze III je bilo izloženo rivaroksabanu.

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

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoј intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција VTE kod hospitalizovanih	3997	10 mg	39 dana

nehirurških pacijenata			
Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija rekurentnih stanja	6790	1-21. dan: 30 mg 22. dan i nadalje: 20 mg Posle najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Terapija VTE i prevencija rekurentne pojave VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece mlađe od 18 godina nakon uvođenja standardne antikoagulantne terapije	329	Doza prilagođena prema telesnoj masi da bi se postigla izloženost kao kod odraslih osoba koje su na terapiji TDV primenom rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno	12 meseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata se nevalvularnom atrijskom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10225	5 mg ili 10 mg, primenjeno istovremeno bilo sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili sa ASK+klopidogrelom ili sa tiklopidinom	31 mesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18244	5 mg primenjeno istovremeno sa ASK ili 10 mg primenjeno samostalno	47 meseci
	3256**	Doza od 5 mg primenjena istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom	42 meseca

*Pacijenti koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

** Podaci iz VOYAGER PAD studije

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali rivaroksaban bila su krvarenja (videti odeljak 4.4 i „Opis odabranih neželjenih reakcija“ u nastavku) (Tabela 2). Najčešće prijavljena krvarenja bila su epistaksa (4,5%) i krvarenje u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

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

Indikacija	Bilo koje krvarenje	Anemija
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevencija venske tromboembolije kod hospitalizovanih nehirurških pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija TDV, PE i prevencija rekurentnih stanja	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Terapija VTE i prevencija ponovne pojave VTE kod novorođenčadi rođene u terminu i dece uzrasta ispod 18 godina nakon uvođenja standardne antikoagulantne terapije	39,5 % pacijenata	4,6 % pacijenata
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata se nevalvularnom atrijskom fibrilacijom	28 na 100 pacijent-godina	2,5 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma	22 na 100 pacijent-godina	1,4 na 100 pacijent-godina

(ACS)		
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent-godina	0,15 na 100 pacijent-godina**
	8,38 na 100 pacijent-godina [#]	0,74 na 100 pacijent-godina*** [#]

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

** U COMPASS kliničkoj studiji je incidenca anemije mala, zbog selektivnog načina prikupljanja neželjenih događaja.

*** Primenjen je selektivni pristup u prikupljanju neželjenih događaja.

Podaci iz VOYAGER PAD studije

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti neželjenih reakcija na rivaroksaban prijavljenih tokom upotrebe rivaroksabana kod odraslih i kod pedijatrijske populacije prikazane su u Tabeli 3 u nastavku, prema klasifikaciji sistema organa (prema MedDRA) i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane na sledeći način:

veoma često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

veoma retko ($< 1/10000$);

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) ^A , trombocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje konjunktive)				
Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija ^A , dijareja, povraćanje ^A	Suva usta			
Hepatobilijarni poremećaji				
Povećane vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi ^A , povećana vrednost GGT ^A	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT),olestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/ Toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u 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)				Bubrežna insuficijencija /akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana sa antikoagulantnom terapijom
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura ^A , periferni edem,	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovani edem ^A		

smanjena opšta snaga i energija (uključujući zamor i asteniju)				
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH ^A , povećana vrednost lipaze ^A , povećana vrednost amilaze ^A			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postintervencijsko krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		Vaskularna pseudoaneurizma ^C		

^A: uočeno u prevenciji VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena

^B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji ponovnog javljanja kao vrlo često kod žena starosti <55 godina

^C: uočeno kao povremeno u prevenciji aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (nakon perkutane koronarne intervencije)

* Primenjen je unapred određeni selektivni pristup u prikupljanju prijava neželjenih događaja u odabranim studijama faze 3. Incidenca neželjenih reakcija se nije povećala i nije identifikovana nikakva nova neželjena reakcija nakon analize ovih studija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, upotreba leka Rivaroksaban SK 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 zavisno od lokalizacije i stepena ili obima krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja“). U kliničkim ispitivanjima krvarenja sluzokoža (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 kontrolisanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti važno 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 na istovremenoj terapiji koja utiče na hemostazu (videti odeljak 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo.

Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.

Kod primene leka Rivaroksaban SK prijavljene su poznate komplikacije kao posledica teškog krvarenja, poput kompartment sindroma i bubrežne insuficijencije usled hipoperfuzije. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom procene stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

4.9. Predoziranje

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

Dostupan je specifičan antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa).

Može se razmotriti primena aktivnog (medicinskog) uglja u cilju smanjenja resorpcije u slučaju uzimanja 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 (videti odeljak 5.2). Postupak lečenja treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i lokalizacijom krvarenja. Po potrebi se može koristiti odgovarajuća simptomatska terapija, npr. mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), hirurška hemostaza sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknada tečnosti i hemodinamska suportivna terapija, primena derivata krvi (pakovani eritrociti ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.

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

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban, iskustvo sa traneksamičnom kiselinom je ograničeno, dok nema iskustva sa aminokaprnskom kiselinom i aprotininom. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskog hemostatika dezmpresina kod pacijenata 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; direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF01

Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je izrazito selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživošću nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskadne aktivacije

koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

Farmakodinamski efekti

Kod ljudi je primećena dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (engl. *Prothrombin Time*, PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r vrednost iznosi 0,98) ukoliko se za procenu koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. Vrednost PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR (engl. *International Normalized Ratio*) kalibrisan i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse. Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama, 5/95 percentila PT vrednosti (koristeći reagens Neoplastin) 2-4 sata posle unosa tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) obuhvata raspon od 13 do 25 s (početne vrednosti pre hirurške intervencije iznose 12 do 15 s).

U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja farmakodinamiskog efekta rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjavani su efekti pojedinačne doze (50 i.j./kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC koji sadrži 3 faktora smanjio je srednju PT vrednost, koristeći Neoplastin reagens, za otprilike 1,0 sekundu unutar 30 minuta u poređenju sa smanjenjem od otprilike 3,5 sekunde koje je uočeno sa PCC-om koji sadrži 4 faktora. Nasuprot tome, PCC koji sadrži 3 faktora imao je veći i brži ukupni efekat na poništavanje promena u endogenom stvaranju trombina u odnosu na PCC koji sadrži 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 farmakodinamiskog efekta rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Ipak, ako je klinički indikovano, koncentracije rivaroksabana mogu da se mere korišćenjem kalibrisanih kvantitativnih anti-faktor Xa testova (videti odeljak 5.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

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

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

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

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

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populacija uključena u studiju	4541 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kuka			2509 pacijenata podvrgnutih ugradnji veštačkog kuka			2531 pacijent podvrgnut ugradnji veštačkog kolena		
Terapijska doza i trajanje lečenja posle	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p

intervencije	35 ± 4 dana	35 ± 4 dana		35 ± 4 dana	12 ± 2 dana		12 ± 2 dana	12 ± 2 dana	
Ukupni VTE događaji	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Veći VTE događaji	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomatski VTE događaji	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Obilna krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

Kao dodatak RECORD programu faze III, nakon stavljanja leka u promet, sprovedeno je neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte (XAMOS) kod 17413 pacijenata podvrgnutih velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji kuka ili kolena, kako bi se rivaroksaban uporedio sa drugom farmakološkom tromboprolifaksom (standardna terapija) u realnim uslovima. Simptomatska VTE se ispoljila kod 57 (0,6%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban (n=8778) i kod 88 (1,0%) pacijenata u grupi na standardnoj terapiji (n=8635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); populacija u kojoj je ispitivana bezbednost). Obilno krvarenje se pojavilo kod 35 (0,4%) pacijenata u rivaroksaban grupi, i kod 29 (0,3%) pacijenata u grupi na standardnoj terapiji (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Stoga, rezultati su bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE

Kliničko ispitivanje rivaroksabana je osmišljeno tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana na samom početku i kasnije tokom terapije akutne TDV i PE i u prevenciji rekurentnih stanja.

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

U *Einstein DVT* studiju bilo je uključeno 3449 pacijenata sa akutnom TDV, kod kojih je ispitivana terapija TDV i prevencija rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskim PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Terapija je trajala 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

Tokom prve 3 nedelje terapije akutne TDV, primenjivana je doza od 15 mg rivaroksabana dva puta dnevno. Zatim je sledila primena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno.

U *Einstein PE* studiju bilo je uključeno 4832 pacijenta sa akutnom PE, kod kojih je ispitivana terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE. Terapija je trajala 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača. Tokom početne terapije akutne PE, primenjivana je doza od 15 mg rivaroksabana dva puta dnevno tokom tri nedelje. Zatim je sledila primena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno.

U obe studije *Einstein DVT* i *Einstein PE*, kontrolni terapijski režim se sastojao od terapije enoksaparinom koji je primenjivan najmanje 5 dana u kombinaciji sa terapijom antagonistom vitamina K sve dok vrednost PT/INR nije postigla terapijski opseg ($\geq 2,0$). Terapija je nastavljena prilagođenom dozom antagonista vitamina K kako bi se vrednosti PT/INR održale unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiji bilo je uključeno 1197 pacijenata sa TDV ili PE, kod kojih je ispitivana terapija za prevenciju rekurentne TDV i PE. Terapija je, zavisno od kliničke procene ispitivača, trajala dodatnih 6 ili 12 meseci kod pacijenata koji su već završili terapiju venske tromboembolije u trajanju od 6 do 12 meseci. Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno je poređen sa placebom.

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

U *Einstein Choice* studiji bilo je uključeno 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE koji su završili antikoagulacionu terapiju u trajanju od 6-12 meseci, a kod kojih je ispitivana terapija za prevenciju PE sa smrtnim ishodom i simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti kod kojih je indikovano nastavak primene terapijskih doza antikoagulanasa su bili isključeni iz studije. Terapija je trajala do 12 meseci u zavisnosti od datuma kada je izvršena randomizacija pojedinačnog pacijenta (medijana: 351 dan). Terapije sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno i 10 mg rivaroksabana jednom dnevno su upoređivane sa 100 mg acetilsalicilne kiseline jednom dnevno.

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

U *Einstein DVT* studiji (videti Tabelu 5), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na kombinaciju enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); *Hazard ratio* (HR): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test superiornosti)). Unapred specifikovana klinička neto korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) je prijavljena uz *hazard ratio* 0,67 (95% CI=0,47-0,95), nominalna p vrednost $p = 0,027$ u korist rivaroksabana. INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosekom 60,3% vremena za prosečno trajanje terapije od 189 dana i 55,4%, 60,1%, i 62,8% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, i 12 meseci, istim redom. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između vrednosti prosečnog centralnog vremena unutar terapijskog raspona (*Time in Target INR Range* 2,0-3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE ($p = 0,932$ za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI, 0,35-1,35).

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

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

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

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

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak terapije sa VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unapred utvrđenom *hazard ratio* od 2,0); *hazard ratio*: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (superiornost)

U *Einstein PE* studiji (videti Tabelu 6) pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p = 0,0026$ (test neinferiornosti); odnos rizika: 1,123 (0,749-1,684)). Unapred specifikovana klinička neto korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) je

prijavljena uz *hazard ratio* 0,849 ((95% CI=0,633-1,139), nominalna p vrednost p=0,275). INR vrednosti su bile unutar terapijskog raspona 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, i 12 meseci, istim redom. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosečnog centralnog vremena unutar terapijskog raspona (*Time in Target INR Range* 2,0-3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE (p=0,082 za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru, *hazard ratio* sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Stope učestalosti za primarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) bile su nešto manje u grupi lečenoj rivaroksabanom (10,3% (249/2412)) nego u grupi koja je primala kombinaciju enoksaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Učestalost sekundarnog ishoda bezbednosti (obilna krvarenja) bila je manja u grupi koja je primala rivaroksaban (1,1% (26/2412)) nego u grupi koja je primala kombinaciju enoksaparin/VKA (2,2% (52/2405)) uz *hazard ratio* od 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

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

Populacija uključena u studiju	4832 pacijenata sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 meseci N=2419	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 meseci N=2413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatska rekurentna TDV	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomatska PE i TDV	0	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije obilno	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Obilna krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak terapije sa VKA

* p<0,0026 (neinferiornost prema unapred utvrđenom *hazard ratio* od 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

Populacija uključena u studiju	8281 pacijent sa akutnom simptomatskom TDV ili PE	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 meseci N=4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 meseci N=4131
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna TDV	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatska PE i TDV	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)

PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije obilno	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Obilna krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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, uz preklapanje i nastavak terapije sa VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unapred utvrđenom *hazard ratio* od 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Unapred specifikovana klinička neto korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) iz objedinjene analize je prijavljena uz *hazard ratio* 0,771 (95% CI=0,614-0,967), nominalna p vrednost $p = 0,0244$.

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

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

Populacija uključena u studiju	1197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban ^{a)} 6 ili 12 meseci N=602	Placebo 6 ili 12 meseci N=594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna TDV	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Obilna krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	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 (Tabela 9), terapija rivaroksabanom i u dozi od 20 mg i u dozi od 10 mg se pokazala superiornom u odnosu na terapiju acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg za primarne ishode efikasnosti. Glavni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) je bio sličan kod pacijenata koji su bili na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg i 10 mg jednom dnevno u poređenju sa terapijom sa 100 mg acetilsalicilne kiseline.

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

Populacija uključena u studiju	3396 pacijenata koji su nastavili prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza i trajanje terapije	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N=1107	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno N=1127	ASK 100 mg jednom dnevno N=1131
Medijana trajanja terapije	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana

[interkvartilni opseg]			
Simptomatska rekurentna VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)*
Simptomatska rekurentna PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatska rekurentna TDV	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar, ne-CNS sistemska embolija	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Obilna krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna krvarenjakoja nisu obilna	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili obilna krvarenja (neto klinički značaj)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

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

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

Dodatno uz studije faze III – EINSTEIN program, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali rekurentnu VTE, obilno krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 pacijenata sa akutnom TDV kako bi se ispitala bezbednost dugotrajne primene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacionu terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban, stopa obilnih krvarenja bila je 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti usled svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u karakteristikama pacijenata na početku ispitivanja, uključujući starosnu dob, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred određena stratifikovana analiza prema verovatnoći sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmerene razlike na početku ispitivanja, ali rezidualni ometajući faktori (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođene vrednosti *hazard ratio* za poređenje rivaroksabana i standardne terapije bile su za obilno krvarenje 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za rekurentnu 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 utvrđenim bezbednosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju sprovedenom nakon stavljanja leka u promet, rivaroksaban je propisan za lečenje ili prevenciju TDV i PE kod više od 40000 pacijenata iz četiri zemlje bez karcinoma u anamnezi. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije, bila je u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) u Velikoj Britaniji do 2,30 (95% CI 2,22-2,51) u Nemačkoj. Stopa događaja na 100 pacijent-godina koja se odnosila na hospitalizaciju usled krvarenja iznosila je 0,31 (95% CI 0,23-0,74) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) za urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31-0,54) za ostala krvarenja.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj kliničkoj studiji koja je sponzorisana od strane ispitivača, sa slepom procenom mera ishoda, upoređivan je rivaroksaban sa varfarinom kod pacijenata sa trombozom u anamnezi kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom i koji imaju veliki 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 prevremeno završeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrednost perioda praćenja je iznosila 569 dana. U grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 pacijenata (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 mL/min), a u grupu koja je primala varfarin 61 pacijent (INR 2,0-3,0). Tromboembolijski događaji su se pojavili kod 12% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Među pacijentima randomizovanim u grupu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. Kod 4 pacijenta (7%) iz rivaroksaban grupe i 2 pacijenta (3 %) iz varfarin grupe došlo je do obilnog krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rivaroksaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnim koncentracijama (C_{max}) koje se dostižu 2-4 sata posle uzimanja tablete.

Oralna resorpcija rivaroksabana je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za doze od 2,5 mg i 10 mg u obliku tablete, bez obzira na uslove vezane za obrok – natašte/posle jela. Uzimanje leka uz obrok ne utiče na vrednost PIK ili C_{max} rivaroksabana u dozama od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg i 10 mg u obliku tablete može se uzeti uz obrok ili nezavisno od njega. Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno. Pri većim dozama rivaroksaban pokazuje resorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu resorpcije sa povećanjem doze. To je izraženije na u stanju natašte nego u stanju posle jela. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umerena sa interindividualnom varijabilnošću između pojedinaca (CV%) u rasponu od 30% do 40%, osim na dan hirurške intervencije i dan kasnije, kada je varijabilnost u izloženosti leku velika (70 %).

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabeleženo je smanjenje PIK za 29% i C_{max} za 56% kada se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crevu u poređenju sa tabletom. Izloženost se dodatno smanjuje kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crevu ili početnom delu debelog creva. Stoga, treba izbegavati primenu rivaroksabana distalno od želuca s obzirom da to može dovesti do smanjene resorpcije i posledično smanjene izloženosti rivaroksabanu.

Vrednosti parametara bioraspoloživosti (PIK i C_{max}) su bile uporedive prilikom oralne primene 20 mg rivaroksabana u obliku usitnjene tablete umešane u kašu od jabuka ili suspendovane u vodi i primenjene putem gastrične sonde nakon čega je usledio tečan obrok, u odnosu na vrednosti dobijene prilikom oralne primene cele tablete. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana, koji je proporcionalan dozi, rezultati ovog ispitivanja bioraspoloživosti verovatno su primenljivi na manje doze rivaroksabana.

Distribucija

Stepen vezivanja za proteine plazme kod ljudi je veliki i dostiže približno 92 do 95%, pri čemu je glavna komponenta za koju se vezuje albumin u serumu. Volumen distribucije je umeren, sa V_{ss} od približno 50 litara.

Biotransformacija i eliminacija

Približno 2/3 primenjene doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše preko bubrega, a druga polovina preko fecesa. Preostala 1/3 primenjene doze leka izlučuje se kao neizmenjena aktivna supstanca direktno preko bubrega u urin, pretežno putem aktivne renalne sekrecije.

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

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

Posebne populacije

Pol

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

Starija populacija

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

Različite kategorije prema telesnoj masi

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

Međurasne razlike

Nisu utvrđene klinički značajne međurasne razlike u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana između pacijenata pripadnika bele rase, pripadnika crne rase (Afroamerikanaca), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovano kao *Child Pugh stadijum A*) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u proseku, 1,2 puta veća vrednost PIK rivaroksabana), što je skoro uporedivo sa vrednostima kod zdravih ispitanika u odgovarajućoj kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom i umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovano kao *Child Pugh stadijum B*), srednja vrednost PIK rivaroksabana je bila značajno povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika. PIK nevezane frakcije leka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, bila je umanjena 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 ispitanicima; PT je slično produžen za faktor 2,1. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posledicu strmiji farmakokinetičko/farmakodinamski odnos između koncentracije i PT.

Rivaroksaban je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* stadijuma B i C (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost rivaroksabanu se povećava u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu određivanja klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina u opsegu 50-80 mL/min), umerenim (klirens kreatinina u opsegu 30-49 mL/min) i teškim (klirens kreatinina u opsegu 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (PIK) bile su povećane 1,4, 1,5 i 1,6 puta. Odgovarajuće povećanje farmakodinamskog odgovora bilo je više izraženo. 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, 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 gubi 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 u opsegu 15-29 mL/min (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u prevenciji VTE, geometrijska sredina koncentracija (90% interval predviđanja) 2-4 sata i oko 24 sata nakon primene doze (što grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je bila 101 (7-273) i 14 (4-51) mikrograma/L.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) posle primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracije 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 krive značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens se koristi. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3-4 s/(100 mikrogram/L). Rezultati PK/PD analize u studijama faze II i faze III bili su u skladu sa podacima dobijenim kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata, na početne vrednosti faktora Xa i PT uticala je hirurška intervencija, što je dovelo do razlike u nagibu odnosa koncentracija-PT između vrednosti na dan posle operacije i vrednosti u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene u indikaciji primarne prevencije VTE.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Efekti uočeni u studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje koncentracija 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 povezana sa farmakološkim mehanizmom dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak posle implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svetle mrlje na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama leka u plazmi. U studijama pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, primećena je smanjena sposobnost preživljavanja mladunaca u dozama koje su bile toksične za majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza;
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Makrogol 3350;
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Usitnjavanje tableta

Usitnjene tablete su stabilne u vodi ili kaši od jabuke do 4 sata.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Aluminijum blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

Usitnjavanje tableta

Tablete rivaroksabana mogu se usitniti i suspendovati u 50 mL vode, i primeniti kroz nazogastričnu ili želudačnu sondu za hranjenje, posle potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je pšotrebno isprati vodom. S obzirom na to da resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta oslobađanja aktivne supstance, potrebno je izbegavati primenu rivaroksabana distalno od želuca, jer to može rezultirati smanjenom resorpcijom, a time i smanjenom izloženošću aktivnoj supstanci. Neposredno nakon primene doze pripremljene od usitnjenih tableta rivaroksabana u dozi od 10 mg nije potrebna enteralna ishrana.

7. NOSILAC DOZVOLE

K.S. KIM INTERNATIONAL LTD. PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD - VRAČAR
Krunska 80, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003677600 2024

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

Datum prve dozvole: 29.06.2020.

Datum obnove dozvole: 28.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.