SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rivaroksaban SK, 15 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 25,40 mg laktoze, monohidrata, videti odeljak 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Crvene, okrugle bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „II“ 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, dijabetes melitusa, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada.

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).

Pedijatrijska populacija

Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina i telesne mase od 30 kg do 50 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 lekom Rivaroksaban SK treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da doprinos prevenciji moždanog udara i sistemske embolije prevazilazi rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Ako se propusti doza, pacijent treba odmah da uzme lek Rivaroksaban SK i da nastavi narednog dana sa uzimanjem leka jednom dnevno kako je preporučeno. Dozu ne treba udvostručiti tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentnih 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 (od najmanje 3 meseca) treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su izazvane većim 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 ili 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 pojedinačnom pacijentu 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 sa redovnim uzimanjem leka 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 lek Rivaroksaban SK i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne treba uzimati dvostruku dozu tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata
Terapiju lekom Rivaroksaban SK kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg 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.

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

- Pacijenti koji su na terapiji prevencije moždanog udara i sistemske embolije, 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) ≤3,0.
- Odrasli pacijenti koji su na terapiji TDV, PE i prevenciji rekurentnih stanja i deca koja su na terapiji VTE i prevenciji rekurentne VTE, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom Rivaroksaban SK treba da započnu kada je vrednost INR ≤2,5.

Prilikom prevođenja pacijenata sa terapije sa VKA na terapiju lekom Rivaroksaban SK, INR vrednosti 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 Rivroksaban SK na VKA, oba leka treba primenjivati istovremeno dok INR ne dostigne vrednost ≥2,0.

Tokom prva dva dana perioda prevođenja, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi primena VKA praćena 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).

Pedijatrijski pacijenti:

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

Prevođenje sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Rivaroksaban SK

Za odrasle i pedijatrijske 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).

Prelaz sa leka Rivaroksaban SK na parenteralne antikoagulanse

Prekinuti primenu leka Rivaroksbana SK i primeniti prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vreme kada bi trebalo uzeti sledeću dozu leka Rivaroksaban SK.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Odrasli:
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).

Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina u opsegu 30-49 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina u opsegu 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega primenjuju se sledeće preporuke za doziranje:
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2);
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE: pacijente treba lečiti dozom od 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. 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 potrebno prilagođavanje preporučene doze.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u opsegu 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 – 80mL/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): lek Rivaroksaban SK se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Lek Rivaroksaban SK je kontraindikovan kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* stadijuma B i C (videti odeljke 4.3 i 5.2).
Nema dostupnih kliničkih podataka za primenu leka Rivaroksaban SK kod dece sa oštećenjem funkcije jetre.

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

Telesna masa
Nije potrebno prilagođavati dozu (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
Terapija lekom Rivaroksaban SK može početi ili biti nastavljena kod pacijenata kod kojih može biti potrebna kardioverzija.
Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni antikoagulansima, terapiju lekom Rivaroksaban SK treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se obezbedila odgovarajuća antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Za sve pacijente, pre izvođenja kardioverzije treba zatražiti potvrdu da je pacijent uzimao lek Rivaroksaban SK kako mu je bilo propisano.

Prilikom donošenja odluke o započinjanju i trajanju terapije treba uzeti u obzir preporuke iz važeće smernice za antikoagulantnu terapiju kod 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 smanjene doze leka Rivaroksaban SK od 15 mg jednom dnevno (ili doze od 10 mg rivaroksabana jednom dnevno za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega [klirens kreatinina u opsegu 30-49 mL/min]), kao dodatak uz inhibitor P2Y12 receptora tokom najduže 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom kojima je potrebna terapija oralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Rivaroksaban SK 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
Lek Rivaroksaban SK je namenjen za oralnu upotrebu.
Tablete leka Rivaroksaban SK 15 mg i Rivaroksaban SK 20 mg treba uzimati uz obrok (videti odeljak 5.2).

Usitnjavanje tableta
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. Nakon primene usitnjene film tablete leka Rivaroksaban SK od 15 mg ili 20 mg, treba odmah uzeti obrok.
Usitnjena tableta leka Rivaroksaban SK može se takođe primeniti kroz gastričnu sondu (videti odeljke 5.2 i 6.6).

Deca i adolescenti telesne mase od 30 kg do 50 kg
Lek Rivaroksaban SK je namenjen za oralnu primenu.
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 rivaroksban 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 želudačnu 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.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da predstavlja značajan rizik od obilnog 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 sa *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 svakog neobjašnjivog smanjenja vrednosti 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).

Pedijatrijska populacija
Postoje ograničeni podaci kod dece i adolescenata sa trombozom moždane vene ili tromboze venskih 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 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 oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).
Ne preporučuje se primena leka Rivaroksaban SK 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 Rivaroksaban SK se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolske antimikotike za sistemsku primenu (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-gp, te stoga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u proseku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od pojave krvarenja. Nema dostupnih kliničkih podataka o istovremenoj primeni sistemske terapije snažnim inhibitorima CYP 3A4 i P-gp kod pedijatrijske populacije (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 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 pod 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 malignim bolestima mogu istovremeno imati i povećan rizik od krvarenja i tromboza. 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 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 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 dijagnostikovan 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.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta
Klinički podaci su dostupni iz intervencijske kliničke studije sa glavnim ciljem da se proceni bezbednost primene kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta. Podaci o efikasnosti u ovoj populaciji su ograničeni (videti odeljke 4.2 i 5.1). Nisu dostupni podaci za takve pacijente sa moždanim udarom / tranzitornim ishemijskom udarom (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) u anamnezi.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kod kojih je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija
Lek Rivaroksaban SK se ne preporučuje kao alternativa 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. Nema kliničkog iskustva sa primenom rivaroksabana u dozi od 15 mg u ovakvim situacijama.
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. Ipak, nije poznato tačno vreme potrebno za postizanje dovoljno slabog antikoagulacionog efekta kod svakog pacijenta.
Pre vađenja epiduralnog katetera i na osnovu opštih farmakokinetičkih osobina, potrebno je da prođe najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno najmanje 18 sati kod mlađih pacijenata odnosno 26 sati kod starijih pacijenata od poslednje primene rivaroksabana (videti odeljak 5.2). Nakon uklanjanja katetera, treba da prođe najmanje 6 sati do primene sledeće doze 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 lekom Xarelto. U takvim slučajevima, potrebno je razmotriti prekid terapije rivaroksabanom i razmotriti primenu kratkodelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurških intervencija
Ukoliko je potrebno izvesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, primenu leka Rivaroksaban SK od 20 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.

Informacija 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

Nije poznato u kom se obimu dešavaju interakcije u pedijatrijskoj populaciji. Za pedijatrijsku populaciju potrebno je uzeti u obzir podatke o interakcijama dobijene kod odraslih, koje su navedene u nastavku teksta, kao i upozorenja navedena u odeljku 4.4.

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 transporter, 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 pacijentata, 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 protonske pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do inhibicije niti do indukcije 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 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 efiasnost 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 humanoj populaciji. U studiji na mužjacima i ženkama 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 ocenjena 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 III je bilo izloženo rivaroksabanu.

Tabela 1: Broj pacijenata u studiji, 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 su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevencija venske tromboembolije kod hospitalizovanih nehirurških pacijenata	3997	10 mg	39 dana
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 VTE	329	Doza prilagođena	12 meseci

kod novorođenčadi rođene u terminu i dece mlađe od 18 godina nakon uvođenja standardne antikoagulantne terapije		telesnoj masi da bi se postigla izloženost slična onoj zapaženoj kod odraslih na terapiji TDV primenom rivaroksabana od 20 mg jednom dnevno	
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata se nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevencija aterotrombotskih 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 aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18244	5 mg primenjeno istovremeno sa ASK ili 10 mg primenjeno samostlno	47 meseci
	3256**	5 mg primenjenih istivremeno s ASK	42 meseca

*Pacijenti koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana
** Iz ispitivanja VOYAGER PAD

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 rekurentne 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 atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent-godina	2,5 na 100 pacijent-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	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 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.
Iz VOYAGER PAD ispitivanja

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Učestalosti su definisane na sledeći način:
veoma često (≥1/10);
često (≥1/100 do <1/10);
povremeno (≥1/1000 do <1/100);
retko (≥1/10000 do <1/1000);
veoma retko (<1/10000);
nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod odraslih pacijenata 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 konjuktive)				
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	Suva usta			

rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], dijareja, povraćanje[A]				
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), holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ehimoza, 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)				Bubrežna insuficijencija /akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana sa antikoagulansima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura[A], periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući zamor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovani edem[A]		
Ispitivanja				
	Povećana vrednost LDH[A], povećana vrednost lipaze[A], povećana vrednost amilaze[A]			

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

[A]: uočeno u prevenciji VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnom 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 lokacije 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.

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 otvorene studije faze III sa aktivnom kontrolom, sprovedene kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od rođenja do manje od 18 godina.

Podaci o bezbednosti u pogledu primene rivaroksabana i komparatora, bili su generalno slični kod pedijatrijske populacije različitih starosnih grupa. Sveobuhvatno, bezbednosni profil rivaroksabana kod 412 dece i adolescenata bio je sličan bezbednosnom profilu kod odraslih i konzistentan kod svih starosnih podgrupa, iako je procena ograničena malim brojem pacijenata.

U poređenju sa odraslima, sledeće reakcije su prijavljene sa većom učestalošću kod pedijatrijske populacije: glavobolja (veoma često 16,7%), groznica (veoma često, 11,7%), epistaksa (veoma često, 11,2%), povraćanje (veoma često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povišene vrednosti bilirubina (često, 1,5%) i povišene vrednosti konjugovanog bilirubina (povremeno, 0,7%). 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 do 1960 mg. U slučaju predoziranja pacijenta treba pažljivo pratiti radi uočavanja komplikacija usled krvarenja ili drugih neželjenih reakcija. (videti odeljak „Postupak lečenja u slučaju krvarenja). Za primenu kod pedijatrijske populacije 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, kod pedijatrijske populacije nema dostupnih podataka za primenu doza koje su veće od terapijskih.
Kod odraslih je dostupan specifičan antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana ali njegova primena nije ustanovljena kod pedijatrijske populacije (videti Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa).
Može se razmotriti primena 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 (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 odraslih i pedijatrijske populacije 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 odraslih koji primaju rivaroksaban, iskustvo sa traneksamičnom kiselinom je ograničeno, dok nema iskustva sa aminokapronskom kiselinom i aprotininom. Nema iskustava sa primenom ovih agenasa kod pedijatrijske populacije koja uzima rivaroksaban Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskog hemostatika dezmopresina 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 primaju rivaroksaban za terapiju TDV i PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE, 5/95 percentila PT vrednosti (koristeći reagens Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) za 15 mg rivaroksabana dva puta dnevno obuhvata raspon od 17 do 32 s, a za 20 mg rivaroksabana jednom dnevno od 15 do 30 s. Kod najnižih koncentracija (u periodu 8-16 sati nakon uzimanja tablete) 5/95 percentila za 15 mg dva puta dnevno obuhvata raspon od 14 do 24 s, a za 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 (Neoplastin) 1-4 sata nakon unosa tablete (tj. u vreme postizanja maksimalnog efekta) kod pacijenata lečenih sa dozom od 20 mg jednom dnevno je bio u rasponu od 14 do 40 s, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 10 do 50 s. Kod minimalnih koncentracija (u periodu od 16 do 36 sati nakon unosa tablete) 5/95 percentila kod pacijenata na terapiji sa 20 mg jednom dnevno se kretao od 12 do 26 s, a kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 12 do 26 s.
U kliničkom farmakološkom istraživanju poništavanja farmakodinamiskog efekta rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačne doze (50 i.j./kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (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 farmakodinamskih efekata 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).

Pedijatrijska populacija
PT (neoplastin reagens), aPTV i anti-Xa test (sa kalibrisanim kvantitativnim testom) kod dece pokazuju blisku korelaciju sa koncentracijama u plazmi. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna, uz nagib pravca blizu 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
Kliničko ispitivanje rivaroksabana bilo je osmišljeno tako da se pokaže efikasnost ovog leka u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom.
U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF bilo je uključeno 14264 pacijenta, koji su primali ili 20 mg rivaroksabana 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 trajanja terapije bila je 19 meseci, a ukupno trajanje terapije je bilo do 41 meseca.
34,9% pacijenata su uzimali acetilsalicilnu kiselinu, a 11,4% neki od antiaritmika klase III uključujući amjodaron.

Rivaroksaban se nije pokazao inferiornim u odnosu na varfarin kod postizanja primarnog zbirnog parametra 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% po godini) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; p<0,001 za neinferiornost). Među svim randomizovanim pacijentima koji su analizirani u skladu sa ITT, primarni događaji su se desili kod 269 pacijenata na rivaroksabanu (2,12% po godini) i 306 na varfarinu (2,42% po godini) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; p<0,001 za neinferiornost; p=0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarne parametre praćenja prema testu po hijerarhijskom rangu u ITT analizi su prikazani u Tabeli 4.
Među pacijentima u varfarin grupi, INR vrednosti su bile unutar terapijskog raspona (2,0 do 3,0), a prosek za 55% vremena (medijana, 58%; interkvartilni raspon, 43 do 71). Uticaj rivaroksabana se nije razlikovao preko nivoa centra TTR (*Time in Target INR Range* od 2,0-3,0) u kvartilima podjednake veličine (P=0,74 za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru, *hazard ratio* (HR) sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).
Stope učestalosti za glavni bezbednosni ishod (obilna i klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) su bile slične za obe terapijske grupe (videti Tabelu 5).

Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz ROCKET AF studije faze III

Populacija uključena u studiju	**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 (100 pacijent-godina)**	**Varfarin titriran do ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijske vrednosti 2,0 do 3,0)** **Stopa događaja (100 pacijent-godina)**	**HR (95% CI) p-vrednost, test superiornosti**
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	659	709	0,93 (0,83-1,03)

embolija koja nije povezana sa CNS-om, vaskularna smrt i infarkt miokarda	(5,24)	(5,65)	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 iz studije faze III ROCKET AF

Populacija uključena u studiju	**Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom[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 ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijske vrednosti 2,0 do 3,0)** **Stopa događaja (100 pacijent-godina)**	**HR (95% CI) p-vrednost, test superiornosti**
Obilna krvarenja i klinički značajna krvarenja koja nisu obilna	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Obilna 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 koncentracije 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 studiju faze III ROCKET AF, sprovedena je prospektivna, neintervencijska, postmarketinška otvorena studija kohorte sa jednom grupom pacijenata (XANTUS), sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i obilno krvarenje. Bilo je uključeno 6704 pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa centralnim nervnim sitemom (ne-CNS) u kliničkoj praksi. U studiji XANTUS srednja vrednost za CHADS2 bila je 1,9 i za HAS-BLED skor bila je 2,0, u odnosu na studiju ROCKET AF, gde je srednja vrednost za CHADS2 skor bila 3,5 a srednja vrednost za HAS-BLED skor 2,8. Obilno krvarenje javilo se 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 ne-CNS sistemska embolija su zabeležni su u 0,8 na 100 pacijent-godina.
Ova zapažanja u kliničkoj praksi su u saglasnosti sa utvrđenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

U neintervencijskom ispitivanju sprovedenom nakon stavljanja leka u promet kod više od 162000 pacijenata u 4 zemlje, rivaroksaban je propisivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom atrijalnom fibrilacijom. Stopa događaja za ishemijski moždani udar bila je 0,70 (95% CI 0,44-1,13) na 100 pacijent-godina. Stope događaja na 100 pacijent-godina za događaje krvarenja koje su zahtevale hospitalizaciju bile 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.

<u>Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji</u>
Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksploratorna studija sa slepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena kod 1504 pacijenta (oni koji su prvi put na terapiji oralnim antikoagulansom i oni koji su prethodno lečeni oralnim antikoagulansom) sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom kod kojih je bila zakazana kardioverzija, da bi se uporedili rivaroksaban i VKA sa prilagođenom dozom (randomizovani 2:1) za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Korišćene su strategije kardioverzije vođene transezofagealnim ehokardiogramom (sa prethodnom terapijom od 1-5 dana) ili konvencionalne kardioverzije (sa prethodnom terapijom od najmanje 3 nedelje). Primarni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski napad, ne-CNS sistemska embolija, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) se dogodio kod 5 (0,5%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban (n=978), odnosno kod 5 (1,0%) pacijenata u grupi koja je primala VKA (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; modifikovana ITT populacija). Glavni ishod u ispitivanju bezbednosti (obilna krvarenja) se dogodio kod 6 (0,6%) pacijenata u rivaroksaban grupi (n=988), odnosno kod 4 (0,8%) pacijenata u VKA grupi (n= 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; bezbednosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje pokazalo je uporedivu efikasnost i bezbednost između grupa na terapiji rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

<u>Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta</u>
Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF – PCI) sprovedena je kod 2124 pacijenta sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta za primarno aterosklerotsko oboljenje, kako bi se uporedila bezbednost primene dva terapijska režima sa rivaroksabanom i jednog terapijskog režima sa antagonistom vitamina K (VKA). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1:1 u ukupnom trajanju terapije od 12 meseci. Pacijentu sa moždanim udarom ili TIA u anamnezi su bili isključeni.
Pacijenti u grupi 1 su primali 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (10 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30-49 mL/min) u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorom. Pacijenti u grupi 2 su primali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojnu antiagregacionu terapiju, (npr. klopidogrel u dozi od 75 mg [ili drugi P2Y12 inhibitor] uz malu dozu acetilsalicilne kiseline [ASK]) tokom 1, 6 ili 12 meseci nakon čega sledi primena rivaroksabana u dozi od 15 mg (ili 10 mg za pacijente sa klirensom kreatinina 30-49 mL/min) jednom dnevno uz malu dozu ASK. Pacijenti u grupi 3 su primali prilagođenu dozu VKA uz dvojnu antiagregacionu terapiju tokom 1, 6 ili 12 meseci nakon čega sledi prilagođena doza VKA uz malu dozu ASK.

Primarni parametar praćenja bezbednosti, klinički značajna krvarenja, javila su se kod 109 (15,7%) ispitanika u prvoj grupi, 117 (16,6%) u drugoj grupi, odnosno kod 167 (24,0%) pacijenata u trećoj grupi (prva grupa u odnosu na treću grupu HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001; druga grupa u odnosu na treću grupu HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001). Sekundarni parametar praćenja (zbirni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara) javio se kod 41 (5,9%) ispitanika u prvoj grupi, 36 (5,1%) u drugoj grupi, odnosno kod 36 (5,2%) pacijenata u trećoj grupi. Svaki od režima sa rivaroksabanom pokazao je značajno smanjenje klinički značajnih krvarenja u poređenju sa VKA režimom kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta.
Primarni cilj PIONEER AF – PCI studije bio je da se proceni bezbednost. Podaci o efikasnosti (uključujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

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* studiji bilo je ispitivano 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* studiji bilo je uključeno 4832 pacijenata 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 (≥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 ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnih ishoda. Pacijenti kod kojih je indikovan 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, 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 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, HR 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 6: 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 7) 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 unatar 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 i 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 HR od 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

Tabela 7: 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 8).

Tabela 8: 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 9), rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) nije postojala značajno brojno veća stopa 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 9: 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 značajnakrvarenja koja nisu obilna	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno
* p<0,0001 (superiornost); HR: 0,185 (0,087-0,393)

U *Einstein Choice* studiji (videti Tabelu 10), 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 10: 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 [interkvartilni opseg]	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	2	0	2

ishodom/smrt gde se PE ne može isključiti	(0,2%)	(0,0%)	(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 krvarenja koja 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 nakon stavljanja leka u promet, rivaroksaban je primenjivan za lečenje i prevenciju TDV i PE kod više od 40000 pacijenata 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 gastrointestinalna krvarenja, 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 s 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) s 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.

Prvi VTE bio je kategorizovan ili kao VTE povezan s centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 37/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i venskih sinusa (CVST, 74/335 pacijenta u grupi koja je primala rivaroksaban, 43/165 pacijenta u grupi koja je primala komparator) ili kao svi drugi, 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 prve 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-om. 22 pacijenta sa CVST-om 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 potom 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 s CVC-VTE-om). 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-om do 3 meseca).

Primarni ishod efikasnosti bila je simptomatska rekurentna VTE. Primarni ishod bezbednosti primene bio je kompozitna mera sastavljena od ozbiljnog krvarenja i klinički značajnog krvarenja koje nije klasifikovano kao ozbiljno (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 javila 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 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 ispitivanju	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Kompozitni ishod: simptomatska rekurentna VTE + bez promene na ponovljenom dijagnostičkom ispitivanju	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 11,5%, 95% CI (7,3%-17,4%)
Normalizacija na ponovljenom dijagnostičkom ispitivanju	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 s 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 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 dijagnostikovan 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 jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji 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 resropcija 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.
Usled smanjenog obima resorpcije ustanovljena je oralna bioraspoloživost od 66% za tabletu od 20 mg uzetu natašte. Kada se tablete od 20 mg rivaroksabana uzimaju uz obrok uočeno je povećanje prosečne vrednosti za PIK od 39% u poređenju sa uzimanjem tableta natašte, ukazujući na gotovo potpunu resorpciju i veliku oralnu bioraspoloživost. Rivaroksaban SK 15 mg i 20 mg treba uzimati uz obrok (videti odeljak 4.2).
Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno uzete natašte. Kada se uzimaju uz obrok, tablete rivaroksabana od 10 mg, 15 mg i 20 mg tablete su pokazale proporcionalnost dozi. Pri većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, sa smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije kako se doza povećava.
Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umerena sa interindividualnom varijabilnošću između pojedinaca (CV%) u rasponu od 30% do 40%
Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. 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 u 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.

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 kod deteta.
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 s hranom.
Rivaroksaban tablete od 15 mg potrebno je uzeti tokom hranjenja ili uzimanja hrane (videti odeljak 4.2).

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.

Pedijatrijska populacija
In vitro podaci ne ukazuju na relevantne razlike u vezivanju rivaroksabana za proteine plazme između dece različitog uzrasta, kao i u odnosu na odrasle. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. Procena V_{ss} korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modeliranja kod dece (raspon uzrasta od 0 do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosek od 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 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.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifično za decu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primene rivaroksabana kod dece. Procena CL korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modeliranja kod dece (raspon uzrasta od 0 do < 18 godina) nakon oralne primene rivaroksabana zavisi od telesne mase i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosek od 8 L/h za ispitanike telesne mase 82,8 kg. Geometrijske srednje vrednosti poluvremena ($t_{½}$) dispozicije procenjene korišćenjem populacionog farmakokinetičkog modeliranja 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. Eksplorativna analiza nije otkrila značajne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dece pripadnika 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 (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 samo mali uticaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavanje doze.
Kod dece se rivaroksaban dozira na osnovu telesne mase. Eksplorativna analiza nije pokazala značajan uticaj pothranjenosti ili gojaznosti na izloženost rivaroksabanu kod dece.

Međurasne razlike
Kod odraslih, nisu utvrđene klinički značajne međuetničke razlike u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana između pacijenata pripadnika bele rase, pripadnika crne rase (Afroamerikanaca), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza.
Eksplorativna analiza nije pokazala značajne međuetničke razlike u izloženosti rivaroksabanu kod japanske, kineske ili azijske dece izvan Japana i Kine, u poređenju sa odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

Oštećenje funkcije jetre
Odrasli pacijenti sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovani kao *Child Pugh* 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 sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovano kao *Child Pugh* 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 kontraindikovan kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa *Child Pugh* skorom B i C (videti odeljak 4.3).
Nema dostupnih kliničkih podataka kod dece sa oštećenjem funkcije jetre.

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).
Nema dostupnih kliničkih podataka kod dece uzrasta od 1 godine i 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) 2-4 sata i oko 24 sata nakon primene doze (što grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je bila 215 (22-535) i 32 (6-239) mikrograma/L.
Kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom VTE koji su primali dozu rivaroksabana prilagođenu prema telesnoj masi, koja je dovela do izloženosti sličnoj onoj kod odraslih pacijenata sa TDV koji su uzimali dnevnu dozu od 20 mg jednom dnevno, geometrijske srednje vrednosti koncentracije (90% interval) u vreme uzimanja uzorka, koje približno predstavljaju najveće i najmanje koncentracije tokom intervala doziranja, sažeto su prikazane u tabeli 13.

Tabela 13: Sažetak prikazanih vrednosti (geometrijska srednja vrednost (90%)) koncentracija (mikrogram/L) rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže prema režimu doziranja i uzrastu

Vremenski intervali								
jednom dnevno	**N**	**12 do <18 godina**	**N**	**6 do <12 godina**				
2,5-4 sata post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 sata post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
dva puta dnevno	**N**	**6 do <12 godina**	**N**	**2 do <6 godina**	**N**	**0,5 do <2 godine**		
2,5-4 sata post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c		

10-16 sati post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c-n.c)		
tri puta dnevno	**N**	**2 do <6 godina**	**N**	**Rođenje do <2 godine**	**N**	**0,5 do <2 godine**	**N**	**Rođenje do <0,5 godina**
0,5-3 sata post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 sata post	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)

n.c = nije izračunato (engl. *not calculated*), post = nakon doziranja
Vrednosti manje od donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification,* LLOQ) bile su zamenjene vrednostima ½ LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 mikrogram/L).

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka
Ispitivan je farmakokinetičko/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekih farmakodinamskih parametara praćenja (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) posle primene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje E_{max} modelom. U principu, za PT, vrednosti bolje opisuje linearni model (engl. *linear intercept model*). Nagib 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.

Pedijatrijska populacija
Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost u indikaciji prevencija moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Efekti 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.

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

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 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 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. Nakon primene doze pripremljene od usitnjenih tableta rivaroksabana u dozi od 15 mg ili 20 mg odmah mora uslediti enteralna ishrana.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003677750 2024

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

Datum prve dozvole: 29.06.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 28.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.