

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Corviva[®], 15 mg, film tablete

Corviva[®], 20 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Corviva, 15 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 125,4 mg laktoze, monohidrat.

Corviva, 20 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 167,2 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Corviva, 15 mg, film tablete:

Okrugle film tablete narandžaste boje, prečnika oko 7 mm, sa utisnutim oznakama "T" na jednoj strani, i "3R" na drugoj strani.

Corviva, 20 mg, film tablete:

Okrugle film tablete crvene boje, prečnika oko 8 mm, sa utisnutim oznakama "T" na jednoj strani, i "7R" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije

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

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

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

Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE

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

Kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 meseca), treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su izazvane većim prolaznim faktorima rizika (tj. nedavnom velikom hirurškom intervencijom ili traumom).

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- provocirane TDV ili PE, koja nije povezana sa 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 koja je trajala najmanje 6 meseci) preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Kod pacijenata kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra velikim kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti kod kojih su se, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno razvili rekurentna TDV ili PE, treba razmotriti primenu doze od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

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

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

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

Ako se propusti doza tokom faze terapije – kada lek uzima jednom dnevno, pacijent treba odmah da uzme lek Corviva i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne treba uzimati dve doze leka tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevođenje pacijenata sa terapije antagonistom vitamina K (engl. Vitamin K Antagonist, VKA) na terapiju lekom Corviva

Pacijenti koji su na terapiji prevencije moždanog udara i sistemske embolije, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom Corviva treba da započnu kada je vrednost INR *engl. International Normalizde Ratio* $\leq 3,0$.

Pacijenti koji su na terapiji TDV, PE i u prevenciji recidiva, terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lekom Corviva treba da započnu kada je INR $\leq 2,5$.

Prilikom prevođenja pacijenata sa VKA na lek Corviva, INR vrednosti će nakon uzimanja leka Corviva biti lažno povećane. INR nije validan parametar za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Corviva i stoga ga ne treba koristiti (videti odeljak 4.5).

Prevođenje pacijenata sa terapije lekom Corviva na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost da dođe do neadekvatne antikoagulacije tokom prevođenja pacijenta sa terapije lekom Corviva na terapiju lekom iz grupe VKA. Tokom svakog prevođenja na drugu antikoagulacionu terapiju treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lek Corviva može doprineti povećanju vrednosti INR.

Kod pacijenata koji se prevode sa leka Corviva na VKA, oba leka treba primenivati istovremeno dok vrednost INR ne dostigne $\geq 2,0$. Tokom prvih dva dana perioda prevođenja, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA u zavisnosti od određene vrednosti INR. Dok pacijenti istovremeno primaju i lek Corviva i na VKA, INR treba određivati ako je prošlo manje od 24 sata nakon prethodne doze, ali se mora odrediti pre sledeće doze leka Corviva. Kada se primena leka Corviva prekine, određivanje vrednosti INR se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon poslednje doze (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Prevođenje pacijenata sa terapije parenteralnim antikoagulanima na terapiju lekom Corviva

Kod pacijenata koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse, primenu parenteralnih antikoagulanasa treba prekinuti (npr. niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH)) i započeti primenu leka Corviva 0 do 2 sata pre termina za sledeću primenu parenteralnog leka po rasporedu ili u vreme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog leka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

Prevođenje pacijenata sa terapije lekom Corviva na terapiju parenteralnim antikoagulanima

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba primeniti u vreme kada bi trebalo uzeti sledeću dozu leka Corviva.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).
- za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE: pacijente treba lečiti dozom od 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje. Posle toga, kada je preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno, ukoliko se proceni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).
- Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.

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

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Corviva je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom jetre stajuma *Child Pugh* B i C (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Telesna masa

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost rivaroksabana kod dece uzrasta 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Stoga se lek Corviva ne preporučuje za primenu kod dece uzrasta ispod 18 godina.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Primena leka Corviva može da se započne, ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju. Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju lekom Corviva treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Za sve pacijente pre izvođenja kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je lek Corviva uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

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

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

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Tablete leka Corviva 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Corviva može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre upotrebe i primeniti oralno. Nakon primene usitnjene film tablete leka Corviva od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uneti hranu.

Usitnjena tableta leka takođe može biti primenjena kroz gastričnu cev, posle potvrde da je sonda postavljena pravilno u želudac. Usitnjenu tabletu treba primeniti sa malom količinom vode kroz gastričnu sondu, posle čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene usitnjene film tablete leka Corviva od 15 mg ili 20 mg, odmah treba primeniti enteralnu ishranu (videti odeljak 5.2)

4.3. Kontraindikacije

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

Klinički značajno aktivno krvarenje.

Lezija ili stanja za koje se smatra da predstavljaju značajan rizik od obilnog krvarenja. To može uključivati postojeće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, pristupstvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavne hirurške intervencije na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ezofagealne varikse ili sumnju na njih, arterio-venske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.

Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom, na primer nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.) oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim okolnostima promene

antikoagulantne terapije (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5).

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom stadijuma *Child Pugh* 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 antikoagulacionom praksom se preporučuje tokom čitave terapije.

Rizik od krvarenja

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

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

Kako je detaljnije prikazano u nastavku, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Nakon započinjanja terapije te pacijente treba pažljivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi komplikacija usled krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8).

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

Iako terapija rivaroksabanom ne zahteva rutinsko praćenje izloženosti leku, određivanje koncentracije rivaroksabana kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći u donošenju kliničkih odluka, kao što je npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Lek Corviva treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa drugim lekovima

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

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline i inhibitora agregacije trombocita ili

selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i selektivnih inhibitora preuzimanja norepinefrina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Kod pacijenata sa rizikom za nastanak gastrointestinalnih ulceracija može se razmotriti primena odgovarajuće profilaktičke terapije (videti odeljak 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

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

- kongenitalnim i stečenim poremećajima krvarenja;
- teškom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom;
- drugim gastrointestinalnim oboljenjima bez aktivne ulceracije koja potencijalno može da dovede do komplikacija krvarenja (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularnom retinopatijom;
- bronhiektazijama ili pulmonalnim krvarenjem u anamnezi.

Pacijenti sa veštačkim zaliscima

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

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Oralni antikoagulansi sa direktnim dejstvom (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima sa trombozom u anamnezi kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Naročito kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulant, antikardiolipin antitela i antitela na beta-2-glikoprotein I), lečenje antikoagulantima sa direktnim dejstvom može biti povezano sa povećanom stopom ponovljenih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI sa postavljanjem stenta

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

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

Primena leka Corviva se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj embolektomiji, jer bezbednost i efikasnost rivaroksabana nije potvrđena u ovim kliničkim situacijama.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti na terapiji antitromboticima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili stalne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera ili lekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne, ili spinalne punkcije. Kod ovih pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Pre neuraksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse.

Nema kliničkog iskustva sa upotrebom leka Corviva 15 mg i 20 mg u ovim situacijama.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil

rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab. Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno slab antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato.

Bazirano na farmakokinetičkim karakteristikama, od poslednje primene rivaroksabana do uklanjanja epiduralnog katetera, treba da prođe najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih pacijenata najmanje 18 sati, a kod starijih pacijenata najmanje 26 sati (videti odeljak 5.2). Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati do sledeće primene rivaroksabana.

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

Preporuke za doziranje pre i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

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

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

Terapiju lekom Corviva treba ponovo započeti što pre nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane lekara (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Sa povećanjem starosne dobi može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljak 5.2).

Dermatološke reakcije

U toku post-marketinškog praćenja leka, prijavljene su ozbiljne kožne reakcije koje su povezane sa primenom rivaroksabana, uključujući *Steven-Johnson* sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom. (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti izloženi najvećem riziku na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početak reakcije se javlja tokom prvih nedelja terapije. Primenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem plikova), ili bilo kog drugog simptoma preosetljivosti povezanog sa lezijama na sluzokoži.

Informacije o pomoćnim supstancama sa potvrđenim dejstvom

Lek Corviva sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol-a natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno), odnosno ritonavinom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta / 2,5 puta srednju PIK vrednost rivaroksabana, a 1,7 puta / 1,6 puta srednju C_{max} vrednost rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Stoga se lek Corviva ne preporučuje pacijentima koji se istovremeno leče azolskim antimikoticima za sistemsku primenu kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitorima HIV proteaze. Ove aktivne supstance snažni su inhibitori kako CYP3A4, tako i P-gp transportera (videti odeljak 4.4).

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

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećavao je srednje

vrednosti PIK i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom verovatno nije klinički značajna kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.

Kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje vrednosti PIK rivaroksabana 1,8 puta i povećanja vrednosti C_{max} rivaroksabana od 1,6 puta u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, primena eritromicina je dovela do povećanja srednje vrednosti PIK za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrednosti C_{max} od 1,6 u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina ima aditivno dejstvo na oštećenja funkcije bubrega. (videti odeljak 4.4.)

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) za koji se smatra da umereno inhibira CYP3A4, dovodi do povećanja srednje vrednosti PIK 1,4 puta i srednje vrednosti C_{max} 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom verovatno nije klinički značajna za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega videti odeljak 4.4.)

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

Antikoagulansi

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

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

Prevođenje pacijenata sa terapije antagonistom vitamina K, varfarinom (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produžilo je protrombinsko vreme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (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 za C_{trough} rivaroksabana (koncentracija leka na kraju doznog intervala - 24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

Istovremena primena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, za približno 50% smanjivala je srednju vrednost PIK rivaroksabana, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion) može takođe smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Zbog toga, istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbegavati, osim ukoliko pacijent nije pod strogim nadzorom kako bi se uočili znaci i simptomi tromboze.

Drugi istovremeno primenjeni lekovi

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

Laboratorijski parametri

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost i efikasnost leka Corviva nisu ustanovljene kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, rizika od unutrašnjeg krvarenja i dokaza o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, primena leka Corviva je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

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

Dojenje

Bezbednost i efikasnost leka Corviva nisu ustanovljene kod dojilja. Podaci dobijeni iz ipitivanja na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mleko. Stoga, je primena leka Corviva kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

Plodnost

Kod ljudi nisu sprovedene specifične studije sa rivaroksabanom radi procene uticaja na plodnost. U jednoj studiji o uticaju na plodnosti kod mužjaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Corviva ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: česta) su (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se javljaju ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost rivaroksabana je procenjena u trinaest studija Faze III, u koje je uključeno 53103 pacijenta koji su primali rivaroksaban (videti Tabelu 1).

Tabela 1: Broj pacijenata u studijama, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije u studijama Faze III

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
------------	------------------	--------------------	------------------------------

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamene kuka ili kolena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Terapija TDV, PE i prevenција recidiva	6790	Od 1. do 21. dana: 30 mg 22. dan i dalje: 20 mg Posle najmanje 6 meseci: 10 mg ili 20 mg	21 mesec
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7750	20 mg	41 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10225	5 mg ili 10 mg primenjeno samo uz acetilsalicilnu kiselinu ili acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel ili tiklopidin	31 mesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18.244	5 mg primenjeno istovremeno sa ASK ili samo rivaroksaban u dozi od 10 mg	47 meseci

*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana

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). Krvarenja koja su najčešće prijavljena bila su epistaksa (4,5%) i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

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

Indikacija	Krvarenje	Anemija
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenta koji se podvrgavaju elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevenција venske tromboembolije kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija TDV, PE i prevenција recidiva	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent-godina	2,5 na 100 pacijent-godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata posle AKS	22 na 100 pacijent-godina	1,4 na 100 pacijent-godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA	6,7 na 100 pacijent godina	0,15 na 100 pacijent godina**

* Za sve studije rivaroksabana svi događaji krvarenja se prikupljaju, prijavljuju i procenjuju.

** U COMPASS studiji postoji mala učestalost anemije jer je primenjen selektivni pristup prikupljanju neželjenih događaja

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti neželjenih reakcija prijavljenih na rivaroksaban su prikazane u Tabeli 3 u nastavku prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način:

Veoma često: $\geq 1/10$ Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ Retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ Veoma retko: $< 1/10000$

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata uključenih u studije Faze III ili tokom primene nakon stavljanja leka u promet*

Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Incidenca nepoznata
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 oka (uključujući krvarenje konjunktive)				
Kardiološki poremećaji				
	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji				
Hipotenzija, hematomi				
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji				
Epistaksa, hemoptiza				
Gastrointestinalni poremećaji				
Krvarenje desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija ^A , dijareja, povraćanje ^A	Suva usta			
Hepatobilijarni poremećaji				

Povećanje vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi ^A , povećana vrednost GGT ^A	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrednosti ALT-a), holeskleroza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući povremeno slučajev generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i supkutano krvarenje	Urtikarija		Steven-Johnson-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetu ^A	Hemartroza	Krvarenje iz mišića		Kompartiment sindrom nakon krvarenja
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				
Krvarenje urogenitalnog trakta (uključujući hematuriju i menoragiju ^B), Oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećanu koncentraciju kreatinina i uree u krvi)				Insuficijencija bubrega /akutna insuficijencija bubrega nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povišena telesna temperatura ^A (groznica), periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući malaksalost)	Lokalizovan 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 venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena

^B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina

^C: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotskih događaja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) (posle perkutanih koronarne intervencije)

* Primenjen je unapred određen selektivni pristup prikupljanja neželjenih događaja. Kako se učestalost neželjenih reakcija nije povećavala i nije utvrđena nova neželjena reakcija, podaci studije COMPASS nisu uključeni u izračunavanju učestalosti u ovoj tabeli.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena leka Corviva može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati u zavisnosti od lokacije i stepena ili obima krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9 „Postupak lečenja u slučaju krvarenja”). U kliničkim ispitivanjima krvarenje sluzokoža (tj. epistakse, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se proceni adekvatnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili na istovremenoj terapiji drugim lekovima koji utiču na hemostazu (videti „Rizik od krvarenja” u odeljku 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usled krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posledica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije Nacionalni centar za farmakovigilancu Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja dozom do 600 mg bez komplikacija krvarenja ili drugih neželjenih reakcija. Usled ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez daljeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.

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

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

Postupak lečenja u slučaju krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sledeću primenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvreme eliminacije od približno 5 do 13 sati (videti odeljak 5.2). Postupak lečenja treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod teške epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku suportivnu terapiju, primenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili

sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocite.

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

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustva kod osoba koje primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primenom sistemskog hemostatika dezmpresina kod osoba koje primaju rivaroksaban. Ne očekuje se da se rivaroksaban uklanja dijalizom zbog toga što se u velikom stepenu vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); Direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF01

Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je visoko selektivan direktni inhibitor faktora Xa bioraspoloživ nakon oralne primene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskade koagulacije krvi, čime se inhibira 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 faktor Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vreme (*engl. Prothrombin Time*, PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR (*engl. International Normalized Ratio*) kalibrisan i validiran za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse.

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

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

U kliničkoj farmakološkoj studiji poništavanja farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (*engl. prothrombin complex concentrate*, PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundi unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem od približno 3,5 sekundi koje je zapaženo

kod PCC sa 4 faktora. Suprotno tome, PCC sa 3 faktora je imao veći i brži celokupni efekat na reverziju promena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora. (videti odeljak 4.9).

Aktivirano parcijalno trombotično vreme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i Heptest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom lečenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (videti odeljak 5.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Kliničko ispitivanje rivaroksabana dizajnirano je tako da se pokaže efikasnost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom. U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF bilo je uključeno 14264 pacijenta koji su primali ili rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina bio 30-49 mL/min) ili varfarin titriran do ciljne vrednosti INR od 2,5 (terapijske vrednosti 2,0 do 3,0). Medijana vremena trajanja terapije je iznosila 19 meseci, a ukupno trajanje terapije je bilo do 41 meseca, 34,9% pacijenata su dobijali acetylsalicylic acid, a 11,4% neki od antiaritmika klase III uključujući amiodaron.

Rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin u primarnom zbirnom ishodu efikasnosti kod moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om. Kod pacijenata koji su bili na terapiji po protokolu, moždani udar ili sistemska embolija su se javili kod 188 pacijenata na rivaroksabanu (1,71% po godini) i 241 na varfarinu (2,16% po godini) (*hazard ratio* (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 dogodili kod 269 na terapiji rivaroksabanom (2,12% po godini) i 306 na terapiji varfarinom (2,42% po godini) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,03; P<0,001 za neinferiornost; P=0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarne ishode testirane po hijerarhijskom rangu u ITT analizi su prikazani u Tabeli 4.

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

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

Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz Faze III ROCKET AF

Populacija uključena u studiju	ITT analize efikasnosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Hazard ratio (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 embolija koja nije povezana sa CNS-om, vaskularna smrt i infarkt miokarda	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Moždani udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Sistemska embolija koja nije povezana sa CNS-om	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarkt miokarda	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabela 5: Rezultati bezbednosti iz Faze III ROCKET AF

Populacija uključena u studiju	Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom ^a		
Terapijska doza	Rivaroksaban jednom dnevno 20 mg (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	<i>Hazard ratio</i> (95% CI) p-vrednost
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao 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
Pad 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 klasifikovana kao obilna	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalitet usled svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populacija na kojoj se ocenjuje bezbednost, na terapiji

* Nominalno značajno

Dodatno, uz ispitivanje faze III studije ROCKET AF, sprovedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte sa jednom grupom (XANTUS), nakon stavljanja leka u promet, sa centralnom ocenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i obilna krvarenja. Bilo je uključeno 6785 pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om u kliničkoj praksi. U studiji *Xantus*, srednja vrednost i CHADS₂ i HAS-BLED skora je bila 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gde je srednja vrednost za CHADS₂ skor bila 3,5 dok je srednja vrednost HAS-BLED skora bila 2,8. Obilna krvarenja su se javila kod 2,1 na 100 pacijent-godina. Krvarenje sa smrtnim ishodom je prijavljeno kod 0,2 na 100 pacijent-godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijent-godina. Moždani udar ili sistemska embolija van CNS su zabeleženi kod 0,8 na 100 pacijent-godina. Ova opažanja u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena na 1504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije antikoagulansima) sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilju poređenja rivaroksabana sa dozno prilagođenim VKA (randomizacija 2:1) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Primenjene metode su uključivale TEE vodenu (1-5 dana pred-tretmana) ili konvencionalnu kardioverziju (najmanje tri nedelje pred-tretmana). Glavni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski napad, sistemska embolija izvan CNS-a, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) se desio kod 5 (0,5%) pacijenata u rivaroksaban grupi (n=978) i 5 (1,0%) pacijenata u VKA grupi (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15 - 1,73; modifikovana ITT populacija). Glavni bezbednosni ishod (obilno krvarenje) se javio redom kod 6 (0,6%), i 4 (0,8%) pacijenta u rivaroksaban (n=988), odnosno VKA (n=499) grupi (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; bezbednosna populacija). Ova eksplorativna studija je pokazala uporedivu efikasnost i bezbednost između rivaroksabana i VKA terapijskih grupa u okolnostima kardioverzije.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI sa postavljanjem stenta

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

Pacijenti u grupi 1 su dobijali 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (odnosno 10 mg/dan kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30-49 mL/min) u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorom. Pacijenti u grupi 2 su dobijali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz DAPT (dvojna antitrombocitna terapija npr. klopidoarel 75 mg [ili alternativni P2Y12 inhibitor] uz malu dozu acetilsalicilne kiseline [ASK] tokom jednog, 6 ili 12 meseci, nakon čega je primenjivan rivaroksaban u dozi od 15 mg (odnosno 10 mg kod ispitanika sa klirensom kreatinina od 30-49 mL/min) jednom dnevno uz malu dozu ASK. Pacijenti u grupi 3 su dobijali prilagođenu dozu VKA uz DAPT tokom jednog, 6 ili 12 meseci, nakon čega su pacijenti prevođeni na terapiju prilagođenom dozom VKA uz malu dozu ASK.

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

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

Terapija TDV, PE i prevencija rekurentnog TDV i PE

Kliničko ispitivanje rivaroksabana dizajnirano je tako da pokaže efikasnost ovog leka u početnom i kontinuiranom

lečenju akutne TDV i PE i u prevenciji rekurencije.

U ispitivanje je uključeno preko 12800 pacijenata u četiri randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* i *Einstein Choice*) a dodatno je sprovedena i unapred definisana zbirna analiza *Einstein DVT* i *Einstein PE* studija. Ukupno zbirno trajanje terapije u svim studijama je bilo do 21 mesec.

U *Einstein DVT* studiji uključeno je 3449 pacijenata sa akutnom TDV koji su bili na terapiji TDV i prevenciji rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskim PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

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

U *Einstein PE* studiju uključeno je 4832 pacijenta sa akutnom PE koji su bili na terapiji PE i prevenciji rekurentne TDV i PE. Dužina terapije bila je 3,6 ili 12 meseci zavisno od kliničke procene ispitivača.

Za inicijalnu terapiju akutne PE dat je rivaroksaban 15 mg dnevno tokom tri nedelje, a potom 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obe studije, *Einstein DVT* i *Einstein PE* u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primenjenog najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K dok nije postignuta vrednost PT/INR unutar terapijskog opsega ($\geq 2,0$). Terapija je nastavljena antagonistom vitamina K prilagođene doze radi održavanja PT/INR vrednosti unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U *Einstein Extension* studiju kod 1197 pacijenata sa TDV ili PE ispitivana je prevencije rekurentne TDV i PE. Dužina terapije trajala je dodatnih 6 ili 12 meseci, u zavisnosti od kliničke procene ispitivača, a kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 meseci terapije zbog venske tromboembolije. Primena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno je upoređivana sa placebom.

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

U *Einstein Choice* studiji, kod 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE, koji su završili 6-12 meseci antikoagulantne terapije, ispitivana je prevencija PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne TDV ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za kontinuiranu terapiju antikoagulantima u terapijskim dozama bili su isključeni iz studije. Terapija je trajala do 12 meseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje rivaroksabana u dozi od 20 mg i rivaroksabana u dozi od 10 mg primenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primenjene jednom dnevno.

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

U *Einstein DVT* studiji (videti tabelu 6), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); *hazard ratio*: 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (test superiornosti)). Unapred specificovana ukupna klinička 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 nameravane dužine terapije od 3, 6 odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosečnog centra TTR-a centra (*Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE ($P=0,932$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru, *hazard ratio* sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI : 0,35 – 1,35).

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

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

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

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

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlja VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 2,0); HR: 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 za neinferiornost); HR 1,123 (0,749-1,684)). Unapred definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) zabeležena je sa HR 0,849 ((95%CI: 0,633 – 1,139), nominalnu p vrednost $p=0,275$). INR vrednosti su bile unutar terapijskog opsega prosečno 63% vremena za prosečnu dužinu terapije od 215 dana i 57%, 62% i 65% vremena u grupama nameravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno 12 meseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosečnog centra TTR centra (engl. *Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i učestalosti rekurentne VTE ($P=0,082$ za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI : 0,277 – 1,484).

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

Tabela 7: Rezultati efikasnosti i bezbednosti iz faze III studije *Einstein PE*

Populacija uključena u studiju	4832 pacijenata sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje lečenja	Rivaroksaban ^a 3,6 ili 12 meseci N=2,419	Enoksaparin/VKA ^b 3,6 ili 12 meseci N=2,413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatska rekurentna DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)

Simptomatska PE i DVT	0	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt gde se PE ne može isključiti	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna	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, potom 20 mg jednom dnevno
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja sa VKA
* $p < 0,0026$ (neinferiornost u odnosu na unapred definisani HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Sprovedena je unapred definisana objedinjena analiza ishoda *Einstein* DVT i *Einstein* PE studija (videti tabelu 8).

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

Populacija uključena u studiju	8281 pacijenata sa akutnom simptomatskom TDV ili PE	
Terapijska doza i trajanje lečenja	Corviva ^a 3,6 ili 12 meseci N=4150	Enoksaparin/VKA ^b 3,6 ili 12 meseci N=4131
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna TDV	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatska PE i TDV	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt gde se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna	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, potom 20 mg jednom dnevno
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja sa VKA
* $p < 0,0001$ (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

U *Einstein Extension* studiji (videti Tabelu 9), rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) nije postojala zbačajno brojno veća stopa učestalosti za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebo. Sekundarni ishod bezbednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna) su pokazali veće stope za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebo.

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

Populacija uključena u studiju	1197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje lečenja	Rivaroksaban ^a 6 ili 12 meseci N=602	Placebo 6 ili 12 meseci N=594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna TDV	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt gde se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Obilna krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno

* $p < 0,0001$ (superiornost), odnos rizika: 0,185 (0,087 – 0,393)

U *Einstein Choice* studiji (videti tabelu 10) rivaroksaban u dozi od 20 mg i rivaroksaban u dozi od 10 mg su pokazali superiornost u pogledu primarnog ishoda efikasnosti u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg. Glavni ishod bezbednosti (obilna krvarenja) kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom u dozama od 20 mg i 10 mg jednom dnevno, je bio sličan onom kod pacijenata koji su bili na terapiji dozom od 100 mg acetilsalicilne kiseline.

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

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

Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja ne obuhvata CNS	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 klasifikovana kao obilna	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili obilna krvarenja (<i>net clinical benefit</i>)	23 (2,1%)	17 (1,5%)	53 (4,7%)

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

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksaban u dozi 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 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 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 rekurentne VTE, obilno krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 pacijenta sa akutnom TDV kako bi se ispitala bezbednost dugotrajne primene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban, stopa obilnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti usled svih uzroka 0.5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unapred određena stratifikovana analiza procene sklonosti (engl. *propensity score*) u cilju uparivanja pacijenata prema sličnim početnim karakteristikama, ali rezidualni činioci (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođene vrednosti HR (engl. *hazard ratio*) za rivaroksaban i standardnu terapiju, bili su za obilna krvarenja 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za ponovljene VTE 0,91 (95% CI 0,54-1,54), a za smrtnost usled svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24-1,07).

Ovi rezultati u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za ovu indikaciju.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slepom procenom mera ishoda, rivaroksaban je upoređen sa varfarinom kod pacijenata sa anamnezom tromboze kojima je dijagnostikovani antifosfolipidni sindrom tako da imaju visoki rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti- beta 2-glikoprotein-I antitela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 pacijenata završeno prevremeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu u kojoj su pacijenti primali 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 ispitanika (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) < 50 mL/min), a u grupu koja je primala varfarin 61 pacijent (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolijski događaji pojavili su se kod 12% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. Kod 4 pacijenta (7%) iz grupe koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenta (3 %) iz grupe koja je primala varfarin došlo je do obilnog krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabana u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji tromboembolijskih događaja. Evropska agencija za

lekove je odobrila izostavljanje podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Corviva u svim podgrupama pedijatrijske populacije za prevenciju tromboembolijskih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Resorpcija rivaroksabana nakon oralne primene je skoro potpuna i bioraspoloživost nakon oralne primene je velika (80-100%) za tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - natašte/posle obroka. Unošenje leka uz obrok ne utiče na vrednosti PIK ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 i 10 mg.

Usled smanjenog obima resorpcije ustanovljena je oralna bioraspoloživost od 66% za tabletu od 20 mg u uslovima uzimanja natašte. Kada se rivaroksaban 20 mg tablete uzimaju zajedno sa hranom uočeno je povećanje prosečne vrednosti za PIK od 39% u poređenju sa uzimanjem tableta natašte, ukazujući na gotovo potpunu resorpciju i visoku oralnu bioraspoloživost. Lek Corviva tablete od 15 mg i 20 mg treba uzimati uz obrok (videti odeljak 4.2). Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna u dozama do oko 15 mg jednom dnevno u uslovima natašte. Rivaroksaban tablete od 10 mg, 15 mg i 20 mg uzete posle obroka su pokazale proporcionalnost sa dozom. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije s povećanjem doze.

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

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% vrednosti PIK, odnosno vrednosti C_{max} je uočeno u poređenju tablete i rivaroksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom delu tankog creva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom delu tankog creva ili u početnom delu kolona. Zbog toga, primenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i izloženosti rivaroksabanu. Bioraspoloživost (izražena preko vrednosti PIK i C_{max}) je uporediva za 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomešana sa kašom od jabuke, ili suspendovanog u vodi i uzetog pomoću gastrične sonde, nakon čega je unet tečni obrok, u odnosu na primenu cele tablete. Oslanjajući se na dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se mogu primeniti i na niže doze rivaroksabana.

Distribucija

Stepen vezivanja za proteine plazme kod ljudi je visok i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je srednje veličine, sa V_{ss} od približno 50 litara.

Biotransformacija i eliminacija

Približno 2/3 unete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše putem bubrega, a polovina fecesom. Preostala 1/3 unete doze leka izlučuje se direktno putem bubrega, u neizmenjenom aktivnom obliku koji se može naći u urinu, pretežno kao posledica tubularne ekskrecije.

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

Neizmenjeni rivaroksaban je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez drugih glavnih ili aktivnih cirkulišućih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od približno 10 L/h, rivaroksaban se može svrstati u lekove sa malim klirensom. Posle intravenske primene doze od 1 mg, poluvreme eliminacije iznosi 4,5 sata. Nakon oralne primene eliminacija zavisi od brzine resorpcije leka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim

poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mlađih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

Posebne grupe pacijenata

Pol

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola.

Stariji pacijenti

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

Različite kategorije prema telesnoj masi

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

Etničke razlike

Nema klinički značajnih etničkih razlika između pacijenata bele rase, osoba crne rase (Afroamerikanci), latinoameričkih, japanskih i kineskih pacijenata u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa cirozom i blago oštećenom funkcijom jetre (klasifikovana kao *Child Pugh A*) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u proseku, povećanje vrednosti PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je približno uporedivo sa vrednostima kod odgovarajućih zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom i umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovana kao *Child Pugh B*), srednja vrednost PIK-a rivaroksabana značajno je bila povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika. Vrednost PIK slobodne frakcije leka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, bila je manja i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, 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 bilo produženo za sličnu vrednost (faktor 2,1). Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posledicu strmiji farmakokinetičko/farmakodinamski (FK/FD) odnos između koncentracije i PT.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost rivaroksabanu se povećava u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procenjena na osnovu klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 50-80 mL/min), umerenim (klirens kreatinina 30-49 mL/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (vrednost PIK) bile su povećane 1,4; 1,5 i 1,6 puta, redom. Odgovarajući porast farmakodinamskog odgovora bio je više izražen. Kod osoba sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 i 2,0, redom, u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; 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 od 15-29 mL/min (videti poglavlje 4.4).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u terapiji akutne TDV, geometrijska srednja vrednost koncentracije (90% interval predviđanja) od 2 do 4 sata i oko 24 sata nakon uzimanja doze (što

grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila 215 (22 - 535) odnosno 32 (6 - 239) mikrograma/L.

Farmakokinetiko/farmakodinamski odnos

Ispitivan je odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka (FK/FD) odnos između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara (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 (*linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3-4 s/(100 mikrograma/L). Rezultati FK/FD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim na zdravim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente uzrasta do 18 godina nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu standardnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Efekti uočeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primećeno je povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi sa klinički značajnim vrednostima izloženosti.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Corviva, 15 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Natrijum-laurilsulfat

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry II 85F230074 Orange, sastava:

Polivinilalkohol, parcijalno hidrolizovani (E1203)

Makrogol/PEG (MW 3350)

Talk (E553b)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

Corviva, 20 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Natrijum-laurilsulfat

Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry II 85F25401 Red, sastava:

Polivinilalkohol, parcijalno hidrolizovani (E1203)

Makrogol/PEG (MW 3350)

Talk (E553b)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta), Uputstvo za lek i Kartica sa upozorenjima za pacijente.

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.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Corviva, 15 mg, film tablete: 515-01-01560-19-001

Corviva, 20 mg, film tablete: 515-01-01562-19-001

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

Datum prve dozvole: 21.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2021.