

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

RIBAXAN 20 mg filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RIBAXAN 20 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

RIBAXAN 20 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 21,76 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).  
Vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

RIBAXAN 20 mg filmom obložene tablete su smeđecrvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "20" na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, promjera približno 6,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske, sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, starost  $\geq 75$  godina, diabetes mellitus, raniji inzult ili prolazni ishemijski atak.

Tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba. (Vidjeti poglavlje 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa plućnom embolijom (PE)).

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina i tjelesne težine veće od 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција *moždanog udara* i sistemske embolije *u odraslih U odraslih* preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je također i preporučena maksimalna doza.

Terapiju sa lijekom Rivaroksaban treba nastaviti dugotrajno pod uslovom da korist prevencije moždanog udara i sistemske embolije nadmašuje rizik od krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Ukoliko propusti uzeti dozu pacijent mora odmah uzeti lijek Rivaroksaban, a zatim slijedeći dan nastaviti sa uzimanjem jednom dnevno kako je i preporučeno. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

*Tretman DVT, tretman PE i prevencija rekurentne DVT i PE u odraslih*

Preporučena doza za početno liječenje akutne DVT ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno za nastavak liječenja i prevencije rekurentne DVT i PE.

Kraće trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) potrebno je razmotriti kod pacijenata sa dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom koje su izazvane sa glavnim prolaznim faktorima rizika (tj. nedavnim velikim hirurškim zahvatom ili traumom). Duže trajanje terapije potrebno je razmotriti kod pacijenata sa provociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom koje nisu povezane sa glavnim prolaznim faktorima rizika, neprovociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom ili rekurentnom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom u anamnezi.

Kada je indicirana produžena prevencija rekurentne DVT i PE (nakon završetka najmanje 6 mjeseci terapije za DVT ili PE) preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se rizik od rekurentne DVT ili PE smatra velikim, kao što su oni sa komplikovanim komorbiditetima ili kod kojih je rekurentna DVT ili PE nastala tokom produžene prevencije sa lijekom Rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti lijek Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno.

Trajanje terapije i odabir doze trebaju biti prilagođeni individualno nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

	Vremenski period	Režim doziranja	Ukupna dnevna doza
Liječenje i prevencija rekurentne DVT i PE	Dan 1 - 21	15 mg dva puta dnevno	30 mg
	Dan 22 i dalje	20 mg jednom dnevno	20 mg
Prevencija rekurentne DVT i PE	Nakon završetka najmanje 6 mjeseci terapije za DVT ili PE	10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno	10 mg ili 20 mg

Ukoliko se doza propusti uzeti tokom razdoblja uzimanja lijeka 15 mg dva puta dnevno (dan 1-21), pacijent mora odmah uzeti lijek Rivaroksaban kako bi osigurao unos 30 mg lijeka Rivaroksaban na dan. U ovom slučaju dvije tablete od 15 mg se mogu uzeti odjednom. Slijedeći dan pacijent mora nastaviti sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno kako je i preporučeno.

Ukoliko se doza propusti uzeti tokom razdoblja uzimanja lijeka jednom dnevno, pacijent mora odmah uzeti lijek Rivaroksaban, a zatim slijedeći dan nastaviti sa uzimanjem jednom dnevno kako je i preporučeno. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

*Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata*

Liječenje lijekom Ribaxan u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

Doza za djecu i adolescente izračunava se na temelju tjelesne težine.

- Tjelesna težina 50 kg ili više :  
preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza.
- Tjelesna težina od 30 do 50 kg:  
preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza:

Za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Riaroxaban granule za oralnu suspenziju.

Potrebno je redovno pratiti tjelesnu težinu djeteta i revidirati dozu. Tako će se osigurati održavanje terapijske doze. Doza se smije prilagoditi samo na osnovu promjene tjelesne težine.

U djece i adolescenata potrebno je nastaviti liječenje najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produžiti do najviše 12 mjeseci kada je to klinički potrebno. Kod primjene u djece, nema dostupnih podataka o smanjenju doze nakon 6 mjeseci liječenja. U svakog pojedinog bolesnika potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika kontinuirane terapije nakon 3 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od ponavljajuće tromboze naspram potencijalnog rizika od krvarenja.

Ako se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je prije moguće nakon što se to opazi, ali samo taj isti dan. Ako to nije moguće, potrebno je da bolesnik preskoči dozu i nastavi s uzimanjem sljedeće doze kako je propisano. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

#### *Prelazak sa antagonistama vitamina K (VKA) na lijek Rivaroksaban*

- Kod pacijenata koji su tretirani za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, liječenje sa antagonistima vitamina K (VKA) se mora prekinuti i početi liječenje sa lijekom Rivaroksaban kada je INR vrijednost (eng. International Normalized Ratio)  $\leq 3,0$ .
- Kod pacijenata koji su tretirani zbog DVT, PE i prevencije rekurencije, liječenje sa antagonistima vitamina K (VKA) se mora prekinuti i početi liječenje sa lijekom Rivaroksaban kada je INR vrijednost  $\leq 2,5$ .

Kada pacijenti prelaze sa antagonistama vitamina K (VKA) na lijek Rivaroksaban, INR vrijednosti će biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka Rivaroksaban. INR nije odgovarajući za mjerenje antikoagulacijske aktivnosti lijeka Rivaroksaban i stoga se ne smije koristiti (vidjeti poglavlje 4.5).

#### *Prelazak sa lijeka Rivaroksaban na antagoniste vitamina K (VKA)*

Postoji potencijal za neodgovarajuću antikoagulaciju tokom prelaska sa lijeka Rivaroksaban na antagoniste vitamina K (VKA). Tokom svakog prelaska na zamjenski antikoagulant mora se osigurati kontinuirana odgovarajuća antikoagulacija. Mora se uzeti u obzir da lijek Rivaroksaban može doprinijeti povećanoj INR vrijednosti.

Kod pacijenata koji prelaze sa lijeka Rivaroksaban na antagoniste vitamina K (VKA), antagonisti vitamina K (VKA) se moraju davati istovremeno dok INR vrijednost ne bude  $\geq 2,0$ .

Tokom prvih dva dana perioda konverzije, mora se koristiti standardno početno doziranje antagonistima vitamina K (VKA), nakon čega slijedi doziranje antagonistima vitamina K (VKA) u skladu sa rezultatima mjerenja INR-a. Kada pacijenti istovremeno uzimaju lijek Rivaroksaban i antagoniste vitamina K (VKA), INR se ne smije određivati ranije od 24 sata nakon prethodne doze, ali prije sljedeće doze lijeka Rivaroksaban. Jednom kada se prekine primjena lijeka Rivaroksaban, mjerenje INR vrijednosti se može pouzdano uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.2).

#### Pedijatrijski bolesnici:

Potrebno je da djeca, koja prelaze s lijeka Ribaxan na antagonist vitamina K, nastave uzimati Ribaxan još 48 sati nakon prve doze antagonistima vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene potrebno je odrediti INR

prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka Ribaxan. Savjetuje se nastaviti s istodobnom primjenom lijeka Ribaxan i antagonista vitamina K sve dok INR ne bude  $\geq 2,0$ . Nakon što se prekine primjena lijeka Ribaxan, INR se može pouzdano odrediti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti prethodni tekst i dio 4.5).

#### *Prelazak sa parenteralnih antikoagulansa na lijek Rivaroksaban*

Za pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi sa primjenom lijeka Rivaroksaban 0 do 2 sata prije vremena kada bi bila sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnih heparina) ili u vrijeme prekida kontinuirane primjene parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcioniranog heparina).

#### *Prelazak sa lijeka Rivaroksaban na parenteralni antikoagulans*

Dajte prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Rivaroksaban.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Odrasli:

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) pokazuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povećane. Stoga, lijek Rivaroksaban je potrebno koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata. Ne preporučuje se primjena kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega primijenjuju se sljedeće preporuke za doziranje:

- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (vidjeti poglavlje 5.2).
- Za tretman DVT, tretman PE i prevenciju rekurentne DVT i PE: Pacijenti moraju biti liječeni sa dozom od 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 sedmice.

Stoga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno potrebno je razmotriti ukoliko je procijenjeni rizik za krvarenje kod pacijenta veći u odnosu na rizik od rekurentne DVT i PE. Preporuka za primjenu doze od 15 mg se temelji na farmakokinetičkom modelu i nije bila ispitivana u ovoj kliničkoj postavci (vidjeti poglavlja 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) (vidjeti poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija:

- Djeca i adolescenti s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): nije potrebna prilagodba doze, na temelju podataka u odraslih i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.2).
- Djeca i adolescenti s umjerenom ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Ribax se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Lijek Rivaroksaban je kontraindiciran kod pacijenata sa bolešću jetre koja je povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i C (vidjeti poglavlja 4.3 i 5.2).

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

### *Starija populacija*

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

### *Tjelesna težina*

Nije potrebno prilagođavanje doze u odraslih (vidjeti poglavlje 5.2).  
U pedijatrijskih bolesnika doza se određuje na temelju tjelesne težine.

### *Pol*

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

### *Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Liječenje sa lijekom Rivaroksaban se može započeti ili nastaviti kod pacijenata kod kojih može biti potrebna kardioverzija.

Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) kod pacijenata koji prethodno nisu liječeni sa antikoagulansima, liječenje sa lijekom Rivaroksaban treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije kako bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (vidjeti poglavlja 5.1 i 5.2). Za sve pacijente, prije kardioverzije mora se zatražiti potvrda da je pacijent uzimao lijek Rivaroksaban kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

### *Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, eng. percutaneous coronary intervention) sa postavljanjem stenta*

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Rivaroksaban 15 mg jednom dnevno (ili lijeka Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno za pacijente sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [klirens kreatinina 30 - 49 ml/min]), dodatno uz P2Y12 inhibitor tokom najviše 12 mjeseci kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya kojima je potrebna oralna antikoagulacija i koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ribaxan u djece u dobi od 0 do <18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje primjena u djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim liječenja VTE-a i prevencije ponavljajućeg VTE-a.

### Način primjene

#### *Odrasli*

Za oralnu primjenu.

Tablete lijeka Rivaroksaban 20 mg treba uzeti sa hranom (vidjeti poglavlje 5.2).

#### *Djeca i adolescenti tjelesne težine veće od 50 kg*

Ribaxan je namijenjen za peroralnu primjenu.

Bolesnika je potrebno savjetovati da tabletu proguta s tekućinom. Također ju je potrebno uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Tablete je potrebno uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da bolesnik odmah ispljune dozu ili povrati unutar 30 minuta nakon primanja doze, potrebno je dati novu dozu. Međutim, ako bolesnik povrati nakon što je od primanja doze prošlo više od 30 minuta, doza se ne smije ponovno primijeniti, a sljedeću dozu je potrebno uzeti prema rasporedu.

Tableta se ne smije prelomiti kako bi se pokušalo primijeniti dio doze iz tablete.

#### *Drobljenje tableta*

U bolesnika koji ne mogu progutati cijelu tabletu, potrebno je primijeniti rivaroksaban granule za oralnu suspenziju. Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, može ih se dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg zdrobi i pomiješa s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja i primijeni peroralno. Zdrobljena tableta može se dati kroz nazogastričnu ili želučanu sondu za hranjenje (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6)

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da je značajan rizik za veliko krvarenje. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa povećanim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, ukoliko se zna ili se sumnja na varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istovremeno liječenje sa nekim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparinom, dalteparinom, itd.), derivatima heparina (fondaparinuksom, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarinom, dabigatran eteksilatom, apiksabanom, itd.), osim u specifičnim uslovima kada se mijenja antikoagulantsna terapija (vidjeti poglavlje 4.2) ili kada je nefrakcionirani heparin (UFH) primijenjen u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti poglavlje 4.5).

Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i C (vidjeti poglavlje 5.2).

Trudnoća i dojenje (vidjeti poglavlje 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Preporučuje se kliničko praćenje u skladu s praksom tokom uzimanja antikoagulansa.

#### Rizik od krvarenja

Kao i sa drugim antikoagulansima, pacijenti koji uzimaju lijek Rivaroksaban se moraju pažljivo pratiti na znakove krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroksaban se mora prekinuti ukoliko se pojavi teško krvarenje (vidjeti poglavlje 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno i genitourinarno krvarenje, uključujući abnormalno vaginalno ili povećano menstrualno krvarenje) i anemija su zabilježeni češće tokom dugotrajnog liječenja sa rivaroksabanom u poređenju sa liječenjem sa antagonistima vitamina K (VKA). Stoga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje

hemoglobina/hematokrita može biti od značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se procijeni potrebnim.

Nekoliko podgrupa pacijenata, detaljnije opisanih u nastavku, imaju povećani rizik od krvarenja. Ovi pacijenti se moraju pažljivo pratiti na znakove i simptome komplikacija krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti poglavlje 4.8).

Pri svakom neobjašnjivom padu hemoglobina ili krvnog pritiska mora se potražiti mjesto krvarenja.

Premda liječenje sa rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje koncentracija rivaroksabana sa kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. pri predoziranju i hitnom hirurškom zahvatu (vidjeti poglavlja 5.1 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Postoje ograničeni podaci u djece s trombozom moždanih vena i venskih sinusa, koja imaju infekciju centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 5.1). Rizik od krvarenja mora se pažljivo razmotriti prije i tokom terapije rivaroksabanom.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (1,6 puta u prosjeku), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Lijek Rivaroksaban je potrebno koristiti sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min. Ne preporučuje se primjena kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.2).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi, lijek Rivaroksaban je potrebno koristiti sa oprezom (vidjeti poglavlje 4.5).

Ribaxan se ne preporučuje u djece i adolescenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

#### Interakcija sa drugim lijekovima

Primjena lijeka Rivaroksaban se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno sistemski uzimaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance su jaki inhibitori oba enzima i CYP3A4 i P-gp i stoga mogu povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi do klinički značajnog stepena (2,6 puta u prosjeku), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja- Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu koja istodobno primaju sistemsko liječenje jakim inhibitorima i CYP 3A4 i P-gp-a (vidjeti poglavlje 4.5).

Potrebno je obratiti pažnju ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIDs), acetilsalicilna kiselina i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs). Za pacijente koji imaju rizik od ulcerozne gastrointestinalne bolesti može se razmotriti odgovarajuće profilaktičko liječenje (vidjeti poglavlje 4.5).

#### Drugi faktori rizika od krvarenja

Kao i sa drugim antitromboticima, rivaroksaban se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su:

- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
- teška arterijska hipertenzija koja nije kontrolisana

- druga gastrointestinalna bolest bez aktivnih ulceracija, koja potencijalno može dovesti do komplikacija sa krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularna retinopatija
- bronhiektazije ili anamneza plućnog krvarenja

#### Bolesnici s rakom

Bolesnici sa zloćudnim bolestima mogu istodobno imati povišen rizik i od krvarenja i od tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja potrebno je provesti zasebno za svakog bolesnika s aktivnom zloćudnom bolešću, a ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani s povišenim rizikom od krvarenja tijekom terapije rivaroksabanom.

U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Pacijenti sa vještačkim srčanim zaliscima

Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortne valvule (TAVR, eng. *transcatheter aortic valve replacement*). Sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroksaban nisu ispitivani kod pacijenata sa vještačkim srčanim valvulama; stoga, nema podataka koji podržavaju da lijek Rivaroksaban pruža odgovarajuću antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Liječenje sa lijekom Rivaroksaban se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

#### Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (DOAC, eng. *Direct acting Oral Anticoagulants*), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitijela), kod kojih bi liječenje sa direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

#### Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) sa postavljanjem stenta

Klinički podaci su dostupni iz intervencijskog ispitivanja sa primarnim ciljem procjene sigurnosti kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta. Podaci o učinkovitosti kod ove populacije su ograničeni (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.1). Nisu dostupni podaci za takve pacijente sa historijom moždanog udara/transzitornog ishemijskog ataka.

#### Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom ili pacijenti koji zahtijevaju trombolizu ili plućnu embolektomiju

Lijek Rivaroksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili mogu primati trombolizu ili plućnu embolektomiju, pošto sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroksaban nisu utvrđeni u ovim kliničkim situacijama.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Prilikom izvođenja neuroaksijalne anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ili spinalne/ epiduralne punkcije, pacijenti koji su liječeni sa antitrombotskim agensima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji može rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od ovih događaja se može povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istovremenom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se također može povećati traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. Pacijenti se moraju učestalo pratiti na znakove i



simptome neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Ukoliko se primijeti neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije lekar mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primati antikoagulanse za tromboprolifaksu. Nema kliničkog iskustva sa primjenom 20 mg rivaroksabana u ovakvim situacijama. Kako bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezan sa istovremenom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ili spinalne punkcije, potrebno je razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kada je antikoagulansni učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak. Međutim, tačno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulanskog učinka kod svakog pacijenta nije poznato i potrebno ga je procijeniti u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka.

Za uklanjanje epiduralnog katetera i na temelju opštih farmakokinetičkih karakteristika mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati kod mlađih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata od posljednje primjene rivaroksabana (vidjeti poglavlje 5.2). Nakon uklanjanja katetera, najmanje 6 sati mora proći prije primjene slijedeće doze rivaroksabana.

Ukoliko se dogodi traumatska punkcija, primjena rivaroksabana se mora odložiti za 24 sata.

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se djeci smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji lijekom Ribaxan. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

#### Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i hirurških intervencija

Ukoliko je potreban invazivni postupak ili hirurška intervencija, lijek Rivaroksaban 20 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije intervencije, ukoliko je moguće i na temelju kliničke procjene lekara. Ukoliko se postupak ne može odložiti, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Lijek Rivaroksaban se mora što prije ponovo početi uzimati nakon invazivnog postupka ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog lekara (vidjeti poglavlje 5.2).

#### Starija populacija

S povećanjem dobi može se povećati rizik od krvarenja (vidjeti poglavlje 5.2).

#### Dermatološke reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, zabilježene su tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u vezi sa primjenom rivaroksabana (vidjeti poglavlje 4.8). Izgleda da su pacijenti u najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije: do početka reakcije u većini slučajeva dolazi unutar prvih sedmica liječenja. Primjena rivaroksabana se treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili je praćen stvaranjem mjehurića) ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti u vezi sa lezijama sluznice.

#### Informacije o pomoćnim supstancama

Lijek Rivaroksaban sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nije poznato u kojem se opsegu događaju interakcije u pedijatrijskoj populaciji. Za pedijatrijsku populaciju potrebno je uzeti u obzir podatke o interakcijama dobivene kod odraslih, navedene u daljnjem tekstu kao i upozorenja u dijelu 4.4.

#### Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg jednom dnevno) ili ritonavinom (600 mg dva puta dnevno) dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 2,6 puta odnosno 2,5 puta i do povećanja srednje vrijednosti  $C_{max}$  rivaroksabana 1,7 puta odnosno 1,6 puta, sa značajnim povećanjem farmakodinamičkih učinaka koji mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga, primjena lijeka Rivaroksaban se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno sistemski uzimaju azolne antimikotike kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitore HIV proteaze. Ove aktivne supstance su jaki inhibitori oba enzima i CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti poglavlje 4.4).

Očekuje se da aktivne supstance koje jako inhibiraju samo jedan od puteva eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 ili P-gp, povećaju koncentracije rivaroksabana u plazmi u manjoj mjeri. Na primjer, klaritromicin (500 mg dva puta dnevno), koji se smatra jakim inhibitorom CYP3A4 i umjerenim inhibitorom P-gp-a, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,5 puta i do povećanja vrijednosti  $C_{max}$  1,4 puta. Interakcija sa klaritromicinom vjerovatno nije klinički značajna kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti poglavlje 4.4).

Eritromicin (500 mg tri puta dnevno), koji umjerenom inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana i vrijednosti  $C_{max}$  1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom vjerovatno nije klinički značajna kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg tri puta dnevno) je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i do povećanja vrijednosti  $C_{max}$  1,6 puta u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 2,0 puta i do povećanja vrijednosti  $C_{max}$  1,6 puta u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina je aditivan onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti poglavlje 4.4).

Flukonazol (400 mg jednom dnevno), koji se smatra umjerenim inhibitorom CYP3A4, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,4 puta i do povećanja srednje vrijednosti  $C_{max}$  1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom vjerovatno nije klinički značajna kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti poglavlje 4.4).

S obzirom da su dostupni klinički podaci sa dronedaronom ograničeni, potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sa rivaroksabanom.

#### Antikoagulansi

Nakon kombinovane primjene enoksaparina (40 mg pojedinačna doza) sa rivaroksabanom (10 mg pojedinačna doza) zabilježen je aditivni učinak na aktivnost anti-faktora Xa, bez ikakvih dodatnih učinaka na testove zgrušavanja (PT, aPTT). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana. Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

#### NSAIDs/inhibitori agregacije trombocita

Nije zabilježeno klinički značajno produženje vremena krvarenja nakon istovremene primjene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Ipak, moguće je da ima osoba sa izraženijim farmakodinamičkim odgovorom.

Nisu zabilježene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada se rivaroksaban istovremeno primijenio sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (početna doza od 300 mg, nakon čega slijedi doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju sa rivaroksabanom (15 mg), ali je zabilježeno značajno produženje vremena krvarenja u podgrupi pacijenata, koje nije bilo povezano sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili nivoima GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto ovi lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

#### SSRIs/SNRIs

Kao i sa drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost da su pacijenti u povećanom riziku od krvarenja u slučaju istovremene primjene sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRIs) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs) zbog njihovog zabilježenog utjecaja na trombocite. Kada su se istovremeno koristili u kliničkom programu rivaroksabana, zabilježene su brojčano veće stope većih ili manjih klinički značajnih krvarenja u svim liječenim grupama.

#### Varfarin

Prevođenje pacijenata sa antagonist vitamina K varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produžava protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego dodatno (mogu se uočiti pojedinačne INR vrijednosti do 12), dok su učinci na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i potencijal endogenog trombina bili dodatni.

Ukoliko se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tokom perioda konverzije, aktivnost antifaktora Xa, PiCT i HepTest se mogu koristiti, pošto varfarin ne utječe na ove testove. Četvrtog dana nakon posljednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo učinak rivaroksabana.

Ukoliko se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tokom perioda konverzije, može se koristiti mjerenje INR-a kod  $C_{min}$  rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana), pošto rivaroksaban minimalno utječe na ovaj test u to vrijeme.

Nije zabilježena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

#### Induktori CYP3A4

Istovremena primjena rivaroksabana sa jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za približno 50%, sa paralelnim smanjenjem njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istovremena primjena rivaroksabana sa drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitolom ili kantarionom (*Hypericum perforatum*)) može također dovesti do smanjenja koncentracija rivaroksabana u plazmi. Stoga, istovremena primjena jakih induktora CYP3A4 se mora izbjegavati osim ukoliko se pacijent pažljivo posmatra na znakove i simptome tromboze.

#### Ostali istodobno primjenjivani lijekovi

Nisu zabilježene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada se rivaroksaban istovremeno primijenio sa midazolamom (substratom CYP3A4), digoksinom (substratom P-gp-a), atorvastatinom (substratom CYP3A4 i P-gp-a) ili omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe). Rivaroksaban niti inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP izoformi, poput CYP3A4.

#### Laboratorijski parametri

Parametri zgrušavanja (npr. PT, aPTT, HepTest) su pod utjecajem mehanizma djelovanja rivaroksabana, kao što se i očekivalo (vidjeti poglavlje 5.1).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroksaban nisu utvrđeni kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reprodukciju toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Zbog potencijalne reprodukcije toksičnosti, unutrašnjeg rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi placentu, lijek Rivaroksaban je kontraindiciran tokom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati da zatrudne tokom liječenja sa rivaroksabanom.

### Dojenje

Sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroksaban nisu utvrđeni kod žena koje doje. Podaci dobiveni kod životinja ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga, lijek Rivaroksaban je kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti poglavlje 4.3). Mora se donijeti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdrži od terapije.

### Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja sa rivaroksabanom kod ljudi kako bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki štakora nisu zabilježeni nikakvi učinci (vidjeti poglavlje 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Rivaroksaban ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Zabilježene su neželjene reakcije kao što su sinkopa (učestalost: manje česta) i vrtoglavica (učestalost: česta) (vidjeti poglavlje 4.8). Pacijenti koji osjete ove neželjene reakcije ne smiju voziti ili raditi na mašinama.

## **4.8 Neželjeni efekti**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost rivaroksabana procjenjivana je u trinaest pivotalnih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1). Rivaroksabanu je ukupno bilo izloženo 69 608 odraslih bolesnika u devetnaest ispitivanja faze III i 488 pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III.

**Tabela 1: Broj ispitivanih pacijenata, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijskih bolesnika**

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije kod medicinski oboljelih pacijenata	3997	10 mg	39 dana
Tretman DVT, PE i prevenција rekurencije	6790	Dan 1-21: 30 mg Dan 22 i dalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje VTE-a i prevenција ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini radi postizanja izloženosti	12 mjeseci

od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja		slične onoj opaženoj u odraslih liječenih zbog DVT-a primjenom 20 mg rivaroksabana jedanput na dan	
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya	7750	20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma	10225	5 mg odnosno 10 mg, istovremeno primijenjeni ili sa acetilsalicilnom kiselinom ili acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina	31 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija/bolešću perifernih arterija	18244	5 mg istovremeno primijenjeno sa acetilsalicilnom kiselinom ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

\*Pacijenti izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

\*\*Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Najčešće zabilježene neželjene reakcije kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban bila su krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4 i dio "Opis odabranih neželjenih reakcija" u nastavku) (Tabela 2). Najčešće zabilježena krvarenja su bila epistaksa (4,5%) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

**Tabela 2: Stope događaja krvarenja\* i anemije kod pacijenata izloženih rivaroksabanu u završenim ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijskih bolesnika**

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevenција venske tromboembolije kod medicinski oboljelih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata

Tretman DVT, PE i prevencija rekurencije	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u dojenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5% bolesnika	4,6% bolesnika
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske	28 na 100 pacijentovih godina	2,5 na 100 pacijentovih godina
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma	22 na 100 pacijentovih godina	1,4 na 100 pacijentovih godina
Prevencija aterotrombotičkih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija/bolešću perifernih arterija	6,7 na 100 pacijentovih godina	0,15 na 100 pacijentovih godina**
	8,38 na 100 bolesnik-godina <sup>#</sup>	0,74 na 100 bolesnik-godina****

\* Prikupljeni, zabilježeni i procijenjeni su svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima rivaroksabana.

\*\* U ispitivanju COMPASS, incidenca anemije je niska pošto je primijenjen selektivni pristup prikupljanju neželjenih događaja.

\*\*\* U prikupljanju prijava štetnih događaja primijenjen je selektivan pristup.

# Iz ispitivanja VOYAGER PAD

#### Tabelarna lista neželjenih reakcija

Učestalosti neželjenih reakcija zabilježenih sa lijekom Rivaroksaban u odraslih i pedijatrijskih bolesnika sumirane su u Tabeli 3 u nastavku, prema klasifikaciji organskih sistema (prema MedDRA-i) i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane kao: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ) česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ) nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)

**Tabela 3: Sve neželjene reakcije zabilježene kod pacijenata u fazi III kliničkih ispitivanja ili tokom primjene nakon stavljanja lijeka u promet\*\* te u pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III**

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita) <sup>A</sup> ,			

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	trombocitopenija			
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
<b>Poremećaji živčanog sistema</b>				
Omaglica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
<b>Poremećaji oka</b>				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive)				
<b>Srčani poremećaji</b>				
	Tahikardija			
<b>Krvožilni poremećaji</b>				
Hipotenzija, hematom				
<b>Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja</b>				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>				
Krvarenje iz desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), bolovi u gastrointestinalnom traktu i abdomenu, dispepsija, mučnina, konstipacija <sup>A</sup> , proljev, povraćanje <sup>A</sup>	Suha usta			
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				
Povišene transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, povišeni bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi <sup>A</sup> , povišen GGT <sup>A</sup>	Žutica, povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istodobnog porasta ALT-a), kolestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno		

Često	Manje često	Rijetko oštećenje)	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				
Bol u ekstremitetima <sup>A</sup>	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartiment sindrom kao posljedica krvarenja
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi) <sup>A</sup>				Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
Vrućica <sup>A</sup> , periferni edem, smanjenje opće snage i energije (uključujući umor i asteniju)	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizirani edemi <sup>A</sup>		
<b>Pretrage</b>				
	Povišeni LDH <sup>A</sup> , povišena lipaza <sup>A</sup> , povišena			

**Comment [MT]:** Prema preporuci COMMISSION IMPLEMENTING DECISION, of 26.7.2023, amending the marketing authorisation granted by Decision C(2008)5680 for "Xarelto - rivaroxaban", a medicinal product for human use



	amilaza <sup>A</sup>			
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>		Vaskularna pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

A: zabilježeni kod prevencije venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

B: zabilježeni kod liječenja DVT, PE i prevencije rekurencije kao vrlo česti kod žena < 55 godina

C: zabilježeni kao manje česti kod prevencije aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (nakon perkutane koronarne intervencije)

\* Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup prikupljanju neželjenih događaja. Pošto se incidenca neželjenih reakcija nije povećala i pošto nisu zabilježene nove neželjene reakcije, podaci iz ispitivanja COMPASS nisu bili uključeni u izračun učestalosti u ovoj tabeli.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena lijeka Rivaroksaban može biti povezana sa povećanim rizikom od skrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će varirati u zavisnosti od lokacije i stepena ili obima krvarenja i/ili anemije (vidjeti poglavlje 4.9 "Postupak kod krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, gingivalno krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, genitourinarno krvarenje, uključujući abnormalno vaginalno ili povećano menstrualno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tokom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u poređenju sa liječenjem antagonistima vitamina K (VKA). Stoga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti od značaja za otkrivanje skrivenog (okultnog) krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se procijeni potrebnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod određenih grupa pacijenata, npr. pacijenata sa teškom arterijskom hipertenzijom koja nije kontrolisana i/ili na konkomitantnom liječenju koje utječe na hemostazu (vidjeti dio "Rizik od krvarenja" u poglavlju 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije krvarenja mogu biti prisutne kao slabost, bljedilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivo oštećenje, dispneja i neobjašnjivi šok. U pojedinim slučajevima kao posljedica anemije, zabilježeni su simptomi srčane ishemije kao što su bol u prsima ili angina pectoris.

Poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajenje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa zabilježene su za lijek Rivaroksaban. Stoga, prilikom procjene stanja kod bilo kojeg pacijenta koji uzima antikoagulans potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

#### Pedijatrijska populacija

*Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a*

Procjena sigurnosti primjene u djece i adolescenata temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz dva otvorena ispitivanja faze II i jednog faze III s aktivnom kontrolom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Nalazi u pogledu sigurnosti primjene između rivaroksabana i komparatora bili su uglavnom slični u različitim dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika. Ukupno je sigurnosni profil u 412

**Comment [MT]:** Prema preporuci COMMISSION IMPLEMENTING DECISION, of 26.7.2023, amending the marketing authorisation granted by Decision C(2008)5680 for "Xarelto - rivaroxaban", a medicinal product for human use

djece i adolescenata liječenih rivaroksabanom bio sličan onome opaženom u odrasle populacije i dosljedan u svim dobnim podskupinama, iako je ta procjena ograničena malim brojem bolesnika.

U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih bolesnika češće su bile prijavljene glavobolja (vrlo često, 16,7%), vrućica (vrlo često, 11,7%), epistaksa (vrlo često, 11,2%), povraćanje (vrlo često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povišenje bilirubina (često, 1,5%) i povišen konjugirani bilirubin (manje često, 0,7%). Kao i u odrasloj populaciji, menoragija je bila opažena u 6,6% (često) adolescentica nakon menarhe. Trombocitopenija, kakva je bila opažena u odrasloj populaciji nakon stavljanja lijeka u promet, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima. Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su uglavnom blage do umjerene težine.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

U odraslih su prijavljeni rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Za djecu su dostupni ograničeni podaci. Zbog ograničene apsorpcije, učinak plafona bez daljnjeg povećanja prosječne plazmatske izloženosti očekuje se kod suprat terapijskih doza od 50 mg rivaroksabana ili više u odraslih; međutim, nema dostupnih podataka o dozama koje su veće od terapijskih u djece.

Specifičan agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana je dostupan je za odrasle, ali nije ustanovljen za djecu (vidjeti sažetak karakteristika lijeka za andeksanet alfa).

U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti primjena aktivnog uglja kako bi se smanjila apsorpcija.

#### Zbrinjavanje krvarenja

Ukoliko dođe do komplikacije krvarenja kod pacijenta koji uzima rivaroksaban, slijedeća primjena rivaroksabana se mora odložiti ili se liječenje mora prekinuti prema potrebi. Rivaroksaban ima poluvrijeme od oko 5 do 13 sati. Postupak mora biti individualan, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema procjeni pomoću 73 populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, poluvrijeme eliminacije u djece je kraće (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se koristiti odgovarajuće simptomatsko liječenje, kao što je mehanička kompresija (npr. za tešku epistaksu),

hirurška hemostaza sa postupcima kontrole krvarenja, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, krvni preparati (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, u zavisnosti od povezane anemije ili koagulopatije) ili trombociti.

Ukoliko se krvarenje ne može kontrolisati gore navedenim mjerama, potrebno je razmotriti ili primjenu specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana ili specifičnog prokoagulantnog reverzibilnog agensa, kao što je koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primjenom ovih lijekova kod pojedinaca koji uzimaju rivaroksaban. Preporuka se također temelji na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa i titriranje u zavisnosti od poboljšanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju (vidjeti poglavlje 5.1).

Ne očekuje se da protamin sulfat i vitamin K utječu na antikoagulacijsku aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, ali nema iskustva sa aminokaproičnom kiselinom i aprotininom kod osoba koje uzimaju rivaroksaban. Nema iskustva s primjenom ovih tvari u djece koja primaju rivaroksaban. Nema niti naučnog obrazloženja za korist niti iskustva sa primjenom sistemskog hemostatika dezmpresina kod osoba koje uzimaju rivaroksaban. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma ukloniti putem dijalize.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); direktni inhibitori faktora Xa ATC kod: B01AF01

#### Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visokoselektivni direktni inhibitor faktora Xa sa oralnom bioraspoloživošću. Inhibicija faktora Xa prekida unutrašnji i spoljašnji put kaskade koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani učinci na trombocite.

#### Farmakodinamički učinci

Kod ljudi je uočena inhibicija aktivnosti faktora Xa, koja zavisi od doze. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PT) na način koji zavisi od doze, pri čemu postoji bliska korelacija sa koncentracijama u plazmi (r vrijednost iznosi 0.98) ukoliko se Neoplastin koristi za test. Sa drugim reagensima bi se dobili različiti rezultati. Očitavanje za PT se mora uraditi u sekundama, pošto je INR (International Normalised Ratio) kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.

Kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban za tretman DVT i PE te prevenciju rekurencije, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) za 15 mg rivaroksabana uzetog dva puta dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 17 s, a u 5% slučajeva duže od 32 s, a za 20 mg rivaroksabana uzetog jednom dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 15 s, a u 5% slučajeva duže od 30 s. Kod  $C_{min}$  (8-16 h nakon uzimanja tablete) protrombinsko vrijeme za 15 mg rivaroksabana uzetog dva puta dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 14 s, a u 5% slučajeva duže od 24 s, a za 20 mg rivaroksabana uzetog jednom dnevno (18-30 h nakon uzimanja tablete) u 5% slučajeva je bilo manje od 13 s, a u 5% slučajeva duže od 20 s.

Kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske koje uzimaju rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 1-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) kod pacijenata liječenih sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 14 s, a u 5% slučajeva duže od 40 s, a kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, koji su liječeni sa 15 mg rivaroksabana jednom dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 10 s, a u 5% slučajeva duže od 50 s. Kod  $C_{min}$  (16-36 sati nakon uzimanja tablete) protrombinsko vrijeme kod pacijenata liječenih sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 12 s, a u 5% slučajeva duže od 26 s, a kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, koji su liječeni sa 15 mg rivaroksabana jednom dnevno u 5% slučajeva je bilo manje od 12 s, a u 5% slučajeva duže od 26 s. U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja farmakodinamičkog učinka rivaroksabana kod zdravih odraslih osoba (n=22), ocijenjeni su učinci pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktor II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktor II, VII, IX i X). PCC koji sadrži 3 faktora je smanjio srednju vrijednost PT-a, koristeći Neoplastin reagens, za oko 1,0 sekundu unutar 30 minuta u poređenju sa smanjenjem od oko 3,5 sekunde zabilježeno sa PCC-om koji sadrži 4 faktora. Suprotno tome, PCC koji sadrži 3 faktora je imao veći i brži ukupni učinak na poništavanje promjena u endogenom stvaranju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti poglavlje 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) i HepTest se također produžavaju u zavisnosti od doze; međutim, oni se ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkog učinka rivaroksabana. Nema potrebe za praćenjem parametara koagulacije tokom liječenja sa rivaroksabanom u kliničkoj praksi. Međutim, ukoliko je klinički indicirano, koncentracije rivaroksabana se mogu mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti poglavlje 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

PV (neoplastin reagens), aPTV i anti-Xa test (s kalibriranim kvantitativnim testom) u djece pokazuju usku korelaciju s koncentracijama u plazmi. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna, uz nagib pravca blizu 1. Mogu se javiti pojedinačna odstupanja prema višim ili nižim vrijednostima anti-Xa u odnosu na odgovarajuće koncentracije u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tijekom kliničkog liječenja rivaroksabanom. Međutim, ako je klinički indicirano, koncentracije rivaroksabana mogu se izmjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima u  $\mu\text{g/l}$  (za raspone opaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi u djece vidjeti tablicu 13 u dijelu 5.2). Kad se anti-Xa test primjenjuje za kvantificiranje koncentracija rivaroksabana u plazmi u djece, mora se uzeti u obzir donja granica kvantifikacije. Nije ustanovljen prag za djelotvornost ili sigurnost primjene.

#### Klinička učinkovitost i sigurnost

##### *Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske*

Klinički program za lijek Rivaroksaban je osmišljen da pokaže učinkovitost lijeka Rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske.

U pivotalnom dvostruko-slijepom ROCKET AF ispitivanju, 14264 pacijenata je primalo ili lijek Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30-49 ml/min) ili varfarin titriranog na ciljnu INR vrijednost od 2,5 (terapeutski raspon od 2,0 do 3,0). Medijan vremena liječenja je iznosio 19 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja je iznosilo do 41 mjesec.

34,9% pacijenata je liječeno sa acetilsalicilnom kiselinom, a 11,4% je liječeno sa antiaritmicima klase III, uključujući amiodaron.

Lijek Rivaroksaban nije bio inferioran u odnosu na varfarin za primarni kompozitni ishod moždanog udara i sistemske embolije koja nije vezana za centralni nervni sistem. Kod ispitanika uključenih prema protokolu ispitivanja, inzult ili sistemska embolija se dogodila kod 188 pacijenata na rivaroksabanu (1,71% godišnje) i

241 pacijenta na varfarinu (2,16% godišnje) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; P < 0,001 za neinferiornost). Među svim nasumično odabranim pacijentima, koji su analizirani prema namjeri za liječenje (ITT, *eng. intention*

*to treat*), primarni događaji su se dogodili kod 269 pacijenata na rivaroksabanu (2,12% godišnje) i 306 pacijenta na varfarinu (2,42% godišnje) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; P < 0,001 za neinferiornost; P=0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarne ishode, hijerarhijski poredanih u analizama prema namjeri za liječenje, prikazani su u Tabeli 4.

Među pacijentima u varfarin grupi, INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona (od 2,0 do 3,0) – srednja vrijednost od 55% vremena (medijana, 58%; raspon među kvartilima, od 43 do 71). Učinak rivaroksabana nije se razlikovao između razine centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0 do 3,0) i kvartila jednakih veličina (P=0,74 za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru, stopa rizika sa rivaroksabanom u odnosu na varfarin iznosila je 0,74 (95% CI, 0,491,12).

Stope incidence za glavni ishod sigurnosti (veća i manja klinički značajna krvarenja) bile su slične za obje grupe pacijenata (vidjeti Tabelu 5).

**Tabela 4: Rezultati učinkovitosti iz faze III ispitivanja ROCKET AF**

Populacija uključena u ispitivanje	ITT analize učinkovitosti kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega)	Varfarin titriran do ciljne INR vrijednosti od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0)	Stopa rizika (95% CI) p-vrijednost, test superiornosti
Inzult i sistemska embolija koja nije vezana za centralni nervni sistem	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Inzult, sistemska embolija koja nije vezana za centralni nervni sistem i vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Inzult, sistemska embolija koja nije vezana za centralni nervni sistem, vaskularna smrt i infarkt miokarda	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Inzult	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221

Sistemska embolija koja nije vezana za centralni nervni sistem	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 sigurnosti iz faze III ispitivanja ROCKET AF**

Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijsa <sup>a)</sup>		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega)	Varfarin titriran do ciljne INR vrijednosti od 2,5 (terapeutski raspon od 2,0 do 3,0)	Stopa rizika (95% CI) p- vrijednost
Veća i manja klinički značajna krvarenja	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Veća krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Smrt zbog krvarenja*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krvarenje iz kritičnog 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 dvije ili više jedinica koncentrata eritrocita ili pune krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Manja klinički značajna krvarenja	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345

Smrtnost od svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073
-------------------------	---------------	---------------	---------------------------

a) Sigurnosna populacija, na liječenju

\* Nominalno značajno

Dodatno uz ispitivanje faze III ROCKET AF, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte sa jednom grupom (XANTUS), nakon stavljanja lijeka u promet, sa centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i veće krvarenje. Bilo je uključeno 6785 pacijenata sa nevalvularnom fibrilacijom atriya u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa centralnim nervnim sistemom (CNS) u kliničkoj praksi. Srednja vrijednost CHADS<sub>2</sub> rezultata od 3,5, odnosno HAS-BLED rezultata od 2,8 u ispitivanju ROCKET AF. Veće krvarenje se pojavilo kod 2,1 na 100 pacijentovih godina. Krvarenje sa smrtnim ishodom je zabilježeno kod 0,2 na 100 pacijentovih godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijentovih godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa centralnim nervnim sistemom zabilježeni su kod 0,8 na 100 pacijentovih godina. Ova zapažanja u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 162 000 bolesnika iz 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya. Stopa događaja na 100 bolesnik-godina za ishemijski moždani udar iznosila je 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13). Stope događaja na 100 bolesnik-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvarenje te 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) za ostala krvarenja.

#### Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Provedeno je prospektivno, randomizirano, otvoreno, multicentrično, eksploracijsko ispitivanje sa zaslijepljenom evaluacijom ishoda (X-VERT) kod 1504 pacijenta (onih koji su prvi put na oralnom antikoagulansu i onih koji su prethodno liječeni sa oralnim antikoagulansom) sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya kod kojih je bila dogovorena kardioverzija, kako bi se usporedio rivaroksaban sa antagonistom vitamina K sa prilagođenom dozom (randomizirani 2:1) za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Koristile su se strategije kardioverzije vođene transezofagealnim ehokardiogramom (sa prethodnim liječenjem 1 do 5 dana) ili konvencionalne kardioverzije (sa prethodnim liječenjem najmanje 3 sedmice). Primarni ishod učinkovitosti (svi moždani udari, tranzitorni ishemijski atak, sistemska embolija koja nije povezana sa centralnim nervnim sistemom, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) pojavio se kod 5 (0,5%) pacijenata u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom (n=978), odnosno kod 5 (1,0%) pacijenata u grupi koja je liječena sa antagonistom vitamina K (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; modificirana ITT populacija). Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (velika krvarenja) pojavio se kod 6 (0,6%) pacijenata u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom (n=988), odnosno kod 4 (0,8%) pacijenta u grupi koja je liječena sa antagonistom vitamina K (n=499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; sigurnosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje je pokazalo usporedive rezultate učinkovitosti i sigurnosti između grupa liječenih sa rivaroksabanom i antagonistom vitamina K u slučaju kardioverzije.

#### Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) sa postavljanjem stenta

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (PIONEER AF-PCI) provedeno je kod 2124 pacijenta sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta za primarnu aterosklerotsku bolest, kako bi se usporedila sigurnost primjene dva režima sa

rivaroksabanom i jednog režima sa antagonistom vitamina K. Pacijenti su bili nasumično raspoređeni u odnosu 1:1:1 u ukupnom trajanju terapije 12 mjeseci. Pacijenti sa historijom moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka bili su isključeni.

Grupa 1 je primala 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (10 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30 - 49 ml/min) uz P2Y12 inhibitor. Grupa 2 je primala 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojni antiagregacijsku terapiju (tj. 75 mg klopidogrela [ili drugog P2Y12 inhibitora] uz nisku dozu acetilsalicilne kiseline [ASA]) tokom 1, 6 ili 12 mjeseci, nakon čega slijedi 15 mg rivaroksabana (ili 10 mg za ispitanike sa klirensom kreatinina 30 - 49 ml/min) jednom dnevno uz nisku dozu acetilsalicilne kiseline. Grupa 3 je primala prilagođenu dozu antagonista vitamina K uz dvojni antiagregacijsku terapiju tokom 1, 6 ili 12 mjeseci nakon čega slijedi prilagođena doza antagonista vitamina K uz nisku dozu acetilsalicilne kiseline.

Primarni ishod sigurnosti, klinički značajna krvarenja, pojavio se kod 109 (15,7%) ispitanika u grupi 1, 117 (16,6%) ispitanika u grupi 2, odnosno 167 (24,0%) ispitanika u grupi 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76;  $p < 0,001$ , odnosno (HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80;  $p < 0,001$ ). Sekundarni ishod (kompozitni ishod kardiovaskularnih događaja: kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara) pojavio se kod 41 (5,9%) ispitanika u grupi 1, 36 (5,1%) ispitanika u grupi 2, odnosno 36 (5,2%) ispitanika u grupi 3. Svaki od režima sa rivaroksabanom je pokazao značajno smanjenje klinički značajnih krvarenja u poređenju sa režimom sa antagonistom vitamina K kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta.

Primarni cilj ispitivanja PIONEER AF-PCI bio je procjena sigurnosti primjene. Podaci o učinkovitosti (uključujući tromboembolijske događaje) kod ove populacije su ograničeni.

#### *Tretman DVT, PE i prevencija rekurentne DVT i PE*

Klinički program za lijek Rivaroksaban je osmišljen da pokaže učinkovitost lijeka Rivaroksaban u početnom i kontinuiranom liječenju akutne DVT i PE i prevenciju rekurencije.

Preko 12800 pacijenata je ispitivano u četiri randomizirana kontrolisana klinička ispitivanja faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) te je dodatno provedena unaprijed određena objedinjena analiza ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE. Ukupno kombinovano trajanje liječenja u svim ispitivanjima iznosilo je do 21 mjesec.

U ispitivanju Einstein DVT, 3449 pacijenata sa akutnom DVT su ispitivani na liječenje DVT i prevenciju rekurentne DVT i PE (pacijenti koji su imali simptomatsku PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Trajanje liječenja je iznosilo 3, 6 ili 12 mjeseci, u zavisnosti od kliničke procjene ispitivača.

Tokom prve 3 sedmice liječenja akutne DVT primijenjivao se rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno. Nakon toga je nastavljeno sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U ispitivanju Einstein PE, 4832 pacijenta sa akutnom PE su ispitivani na liječenje PE i prevenciju rekurentne DVT i PE. Trajanje liječenja je iznosilo 3, 6 ili 12 mjeseci, u zavisnosti od kliničke procjene ispitivača.

Za početno liječenje akutne PE primijenjivao se rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom tri sedmice. Nakon toga je nastavljeno sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U oba ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE, režim komparativnog liječenja sastojao se od enoksaparina primijenjivanog najmanje 5 dana u kombinaciji sa liječenjem antagonistom vitamina K sve dok PT/INR nije bio u terapijskom rasponu ( $\geq 2,0$ ). Liječenje je nastavljeno sa prilagođenom dozom antagonista vitamina K kako bi se održale vrijednosti PT/INR unutar terapijskog raspona od 2,0 do 3,0.

U ispitivanju Einstein Extension, 1197 pacijenata sa DVT ili PE su ispitivani za prevenciju rekurentne DVT i PE. Trajanje liječenja je iznosilo dodatnih 6 ili 12 mjeseci kod pacijenata koji su završili liječenje venske



tromboembolije u trajanju od 6 do 12 mjeseci, u zavisnosti od kliničke procjene ispitivača. Liječenje sa lijekom Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno je uspoređivano sa placebom.

U ispitivanjima Einstein DVT, PE i Extension koristili su se isti unaprijed određeni primarni i sekundarni ishodi učinkovitosti. Primarni ishod učinkovitosti je bio simptomatska rekurentna VTE, definisana kao spoj rekurentne DVT ili smrtonosne ili ne-smrtonosne PE. Sekundarni ishod učinkovitosti je bio definisan kao spoj rekurentne DVT, ne-smrtonosne PE i svih uzroka mortaliteta.

U ispitivanju Einstein Choice, 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom DVT i/ili PE koji su završili 6 do 12 mjeseci antikoagulacijskog liječenja bili su ispitivani za prevenciju smrtonosne PE ili ne-smrtonosne simptomatske rekurentne DVT ili PE. Pacijenti sa indikacijom za kontinuiranom terapijski doziranom antikoagulacijom bili su isključeni iz ispitivanja. Trajanje liječenja bilo je do 12 mjeseci u zavisnosti od datuma randomizacije pojedinog pacijenta (medijan: 351 dan). Lijekovi Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno i Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno bili su uspoređivani sa 100 mg acetilsalicilne kiseline jednom dnevno.

Primarni ishod učinkovitosti je bio simptomatska rekurentna VTE, definisana kao spoj rekurentne DVT ili smrtonosne ili ne-smrtonosne PE.

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti Tabelu 6) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod učinkovitosti ( $p < 0,0001$  (ispitivanje neinferiornosti); stopa rizika: 0,680 (0,443-1,042),  $p=0,076$  (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod učinkovitosti plus veća krvarenja) zabilježena je sa stopom rizika od 0,67 (95% CI: 0,47-0,95), nominalna p vrijednost  $p=0,027$  u korist rivaroksabana. INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona - srednja vrijednost od 60,3% vremena za srednje trajanje liječenja od 189 dana, te 55,4%, 60,1%, i 62,8% vremena kod grupa sa planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U enoksaparin/antagonist vitamina K grupi, nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0 do 3,0) u jednako velikim trećinama i incidence rekurentne VTE ( $P=0,932$  za interakciju). Unutar najviše trećine prema centru, stopa rizika sa rivaroksabanom u odnosu na varfarin iznosila je 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Stope incidence za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna mala krvarenja), kao i sekundarni ishod sigurnosti (veća krvarenja) bile su slične za obje tretmanske grupe.

**Tabela 6: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz faze III ispitivanja Einstein DVT**

Populacija uključena u ispitivanje	3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=1718
Populacija uključena u ispitivanje	3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=1718
Simptomatska rekurentna VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

Simptomatska rekurentna PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomatska rekurentna DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomatska PE i DVT	1 (0,1%)	0
Smrtonosna PE/Smrt gdje se ne može isključiti PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Veća ili klinički značajna mala krvarenja	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Veća krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

- a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno  
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak sa antagonistom vitamina K \*  
p < 0,0001 (neinferiornost prema unaprijed određenoj stopi rizika od 2,0); stopa rizika: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (superiornost)

U ispitivanju Einstein PE (vidjeti Tabelu 7) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod učinkovitosti (p=0,0026 (ispitivanje neinferiornosti); stopa rizika: 1,123 (0,749-1,684)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod učinkovitosti plus veća krvarenja) zabilježena je sa stopom rizika od 0,849 ((95% CI: 0,633-1,139), nominalna p vrijednost p=0,275). INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona - srednja vrijednost od 63% vremena za srednje trajanje liječenja od 215 dana, te 57%, 62%, i 65% vremena kod grupa sa planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U enoksaparin/antagonist vitamina K grupi, nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u cilnom INR rasponu od 2,0 do 3,0) u jednako velikim trećinama i incidence rekurentne VTE (p=0,082 za interakcije). Unutar najviše trećine prema centru, stopa rizika sa rivaroksabanom u odnosu na varfarin iznosila je 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Stope incidence za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna mala krvarenja) bile su neznatno niže u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom (10,3% (249/2412)) nego u grupi koja je liječena sa enoksaparinom/antagonistom vitamina K (11,4% (274/2405)). Incidenca sekundarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja) bila je niža u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom (1,1% (26/2412)) nego u grupi koja je liječena sa enoksaparinom/antagonistom vitamina K (2,2% (52/2405)) sa stopom rizika 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

**Tabela 7: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz faze III ispitivanja Einstein PE**

Populacija uključena u ispitivanje	4832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=2419	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=2413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Populacija uključena u ispitivanje	4832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE	

Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=2419	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=2413
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%)
Smrtonosna PE/Smrt gdje se ne može isključiti PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Veća ili klinički značajna mala krvarenja	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Veća krvarenja	26 (1,1%)	52 (2,2%)

- a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno  
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak sa antagonistom vitamina K \*  
p < 0,0026 (neinferiornost prema unaprijed određenoj stopi rizika od 2,0); stopa rizika: 1,123 (0,749-1,684)

Provedena je unaprijed određena objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE (vidjeti Tabelu 8).

**Tabela 8: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz objedinjene analize faze III ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE**

Populacija uključena u ispitivanje	8281 pacijent sa akutnom simptomatskom DVT ili PE	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=4150	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci N=4131
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatska PE i DVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Smrtonosna PE/Smrt gdje se ne može isključiti PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)

Veća ili klinički značajna mala krvarenja	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Veća krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno  
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak sa antagonistom vitamina K \*  
 $p < 0,0001$  (neinferiornost prema unaprijed određenoj stopi rizika od 1,75); stopa rizika: 0,886 (0,661-1,186)

Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod učinkovitosti plus veća krvarenja) objedinjene analize zabilježena je sa stopom rizika od 0,771 ((95% CI: 0,614-0,967), nominalna p vrijednost  $p=0,0244$ ).

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti Tabelu 9) rivaroksaban je bio superioran u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode učinkovitosti. Za primarni ishod sigurnosti (veća krvarenja) postojala je neznačajna brojčano veća stopa incidence za pacijente liječene sa rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna mala krvarenja) pokazao je veće stope za pacijente liječene sa rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

**Tabela 9: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz faze III ispitivanja Einstein Extension**

Populacija uključena u ispitivanje	1197 pacijenata koji su nastavili liječenje i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatska rekurentna DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Smrtonosna PE/Smrt gdje se ne može isključiti PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Veća krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna mala krvarenja	32 (5,4%)	7 (1,2%)

- a) Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno  
\*  $p < 0,0001$  (superiornost), stopa rizika: 0,185 (0,087-0,393)

U ispitivanju Einstein Choice (vidjeti Tabelu 10) lijekovi Rivaroksaban 20 mg i 10 mg bili su superiorni u odnosu na 100 mg acetilsalicilne kiseline za primarni ishod učinkovitosti. Glavni ishod sigurnosti (veća krvarenja) je bio sličan za pacijente liječene sa lijekovima Rivaroksaban 20 mg i 10 mg jednom dnevno u poređenju sa 100 mg acetilsalicilne kiseline.

**Tabela 10: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz faze III ispitivanja Einstein Choice**

Populacija uključena u ispitivanje	3396 pacijenata koji su nastavili prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N=1107	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno N=1127	Acetilsalicilna kiselina 100 mg jednom dnevno N=1131
Trajanje liječenja, medijan [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 DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Populacija uključena u ispitivanje	3396 pacijenata koji su nastavili prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno N=1107	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno N=1127	Acetilsalicilna kiselina 100 mg jednom dnevno N=1131
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Smrtonosna PE/Smrt gdje se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, inzult ili sistemska embolija koja nije vezana za centralni nervni sistem	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna mala krvarenja	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatska rekurentna VTE ili veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superiornost) lijek Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg jednom dnevno; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiornost) lijek Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47)

\* Lijek Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalni)

\*\* Lijek Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte (XALIA), sa centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali rekurentnu VTE, veće krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 pacijenta sa akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u poređenju sa standardnom antikoagulansnom terapijom u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa većeg krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući dob, rak i oštećenje funkcije bubrega. Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerovatnoći sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile za izmjerene početne razlike, ali ostatni ometajući faktori (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni odnosi hazarda u poređenju rivaroksabana i standardne terapije bili su za veće krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za rekurentnu VTE 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07). Ovi rezultati u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40 000 bolesnika bez raka u anamnezi, iz 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za liječenje i prevenciju DVT-a i PE-a. Stopa događaja na 100 bolesnik-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije kretala se u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) u Njemačkoj. Stope događaja na 100 bolesnik-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvarenje te 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) za ostala krvarenja.

#### Pedijatrijska populacija

##### Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika

U 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih ispitivanja ispitano je ukupno 727 djece s potvrđenim akutnim VTE-om, od kojih je 528 primilo rivaroksaban. Doziranje prilagođeno tjelesnoj težini bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu koja je bila slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika s DVT-om liječenih rivaroksabanom u dozi od 20 mg jedanput na dan, kako je potvrđeno u ispitivanju faze III (vidjeti dio 5.2).

Ispitivanje faze III pod nazivom EINSTEIN Junior bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje kontrolirano aktivnim komparatorom u 500 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od rođenja do < 18 godina) s potvrđenim akutnim VTE-om. Bilo je 276 djece u dobi od 12 do < 18 godina, 101 dijete u dobi od 6 do < 12 godina, 69 djece u dobi od 2 do < 6 godina i 54 djeteta u dobi < 2 godine.

Prvi VTE bio je kategoriziran ili kao VTE povezan s centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 37/165 bolesnika u skupini koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i venskih sinusa (CVST, 74/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 43/165 bolesnika u skupini koja je primala komparator) ili kao svi drugi uključujući DVT i PE (ne-CVC-VTE, 171/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 84/165 bolesnika u skupini koja je primala komparator). Najčešća manifestacija prve tromboze u djece u dobi od 12 do < 18 godina bio je ne-CVC-VTE, i to u 211 (76,4%) djece; u djece u dobi od 6 do < 12 godina i od 2 do < 6 godina to je bio CVST, i to u 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) djece, a u djece u dobi od < 2 godine to je bio CVC-VTE, u njih 37 (68,5%). U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo djece < 6 mjeseci s CVST-om. 22 bolesnika s CVST-om imalo je

infekcije središnjeg živčanog sustava (13 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban i 9 bolesnika u skupini koja je primala komparator).

VTE je bio izazvan trajnim, prolaznim ili i trajnim i prolaznim čimbenicima rizika u 438 (87,6%) djece.

Bolesnici su prvo liječeni terapijskim dozama nefrakcioniranog heparina (engl. unfractionated heparin, UFH), niskomolekularnog heparina (engl. low-molecular-weight heparin, LMWH) ili fondaparinuksa tijekom najmanje 5 dana i potom randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozama prilagođenima tjelesnoj težini ili skupinu koja je primala komparator (heparin, antagonist vitamina K) u glavnom razdoblju ispitivanog liječenja od 3 mjeseca (1 mjesec za djecu u dobi < 2 godine s CVC-VTE-om). Na kraju glavnog razdoblja ispitivanog liječenja ponovljena je dijagnostička slikovna pretraga, provedena na početku ispitivanja, ako je to bilo klinički moguće. Ispitivano se liječenje moglo zaustaviti u toj točki, ili se prema procjeni ispitivača moglo nastaviti do ukupno 12 mjeseci (za djecu u dobi < 2 godine s CVC-VTE-om do 3 mjeseca).

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatski ponavljajući VTE. Primarni ishod sigurnosti primjene bio je kompozitna mjera sastavljena od velikog i klinički značajnog manjeg krvarenja (engl. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Sve ishode djelotvornosti i sigurnosti primjene procijenilo je središnje neovisno povjerenstvo zaslijepljeno na dodijeljeno liječenje. Rezultati za djelotvornost i sigurnost primjene prikazani su u tablicama 11 i 12 u daljnjem tekstu.

Ponavljajući VTE u skupini koja je primala rivaroksaban dogodio se u 4 od 335 bolesnika, a u skupini koja je primala komparator u 5 od 165 bolesnika. Kompozitna mjera sastavljena od velikog krvarenja i CRNMB-a prijavljena je u 10 od 329 bolesnika (3%) liječenih rivaroksabanom, i u 3 od 162 bolesnika (1,9%) liječena komparatorom. Neto klinička korist (simptomatski ponavljajući VTE plus događaji velikog krvarenja) prijavljena je u skupini liječenoj rivaroksabanom u 4 od 335 bolesnika, i u skupini liječenoj komparatorom u 7 od 165 bolesnika. Normalizacija opterećenja trombima na ponovljenim slikovnim pretragama javila se u 128 od 335 bolesnika liječenih rivaroksabanom te u 43 od 165 bolesnika liječenih komparatorom. Ti su nalazi bili uglavnom slični u svim dobnim skupinama. Bilo je 119 (36,2%) djece s bilo kojim krvarenjem nastalim tijekom liječenja u skupini koja je primala rivaroksaban i 45 (27,8%) djece u skupini koja je primala komparator.

**Tablica 11: Rezultati za djelotvornost na kraju glavnog razdoblja liječenja**

Događaj	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Ponavljajući VTE (primarni ishod djelotvornosti)	4 (1,2%,95%CI0,4%-3,0%)	5 (3,0%,95%CI1,2%-6,6%)
Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE +asimptomatsko pogoršanje na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	5 (1,5%,95%CI0,6%-3,4%)	6 (3,6%,95%CI1,6%-7,6%)
Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE	21	19

+asimptomatsko pogoršanje + bez promjene na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	(6,3%,95%CI4,0%-9,2%)	(11,5%,95%CI7,3%-17,4%)
Normalizacija na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	128 (38,2%,95%CI 33,0%- 43,5%)	4 3(26,1%,95%CI19,8 %- 33,0%)
Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE + veliko krvarenje (neto klinička korist)	4 (1,2%,95%CI0,4%-3,0%)	7 (4,2%,95%CI2,0%-8,4%)
Plućna embolija sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	1 (0,3%,95%CI0,0%-1,6%)	1 (0,6%,95%CI0,0%-3,1%)

\* FAS (engl. Full analysis set) = potpuni skup podataka za analizu, sva djeca koja su bila randomizirana

**Tablica 12: Rezultati za sigurnost primjene na kraju glavnog razdoblja liječenja**

<b>Rivaroksaban N=329*</b>	<b>Komparator N=162*</b>	
Kompozitna mjera: veliko krvarenje + CRNMB (primarni ishod sigurnosti primjene)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Veliko krvarenje	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Bilo koje krvarenje nastalo tijekom liječenja	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\*SAF (engl. Safety Analysis Set)= skup podataka za analizu sigurnosti primjene, sva djeca koja su bila randomizirana i primila najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

Profil djelotvornosti i sigurnosti primjene rivaroksabana u pedijatrijskoj populaciji s VTE-om bio je uvelike sličan onome u odrasloj populaciji s DVT-om/PE-om, međutim, omjer ispitanika s bilo kojim krvarenjem bio je viši u pedijatrijskoj populaciji s VTE-om, u usporedbi s odraslom populacijom s DVT-om/PE-om.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomiziranom, multicentričnom otvorenom ispitivanju, sponzoriranom od strane ispitivača, sa zaslijepljenom procjenom mjere ishoda, rivaroksaban je uspoređen sa varfarinom kod pacijenata sa anamnezom tromboze kod kojih je dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom te imaju visok rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva 3 testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitijela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 pacijenata završeno prijevremeno zbog velikog broja događaja među pacijentima u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost razdoblja praćenja iznosila je 569 dana. 59 pacijenata je randomizirano u grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 ml/min), a 61 pacijent u grupu koja je primala varfarin (INR 2,0-3,0). Tromboembolijski događaji su se pojavili kod 12% pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Kod pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja.



Veliko krvarenje se pojavilo kod 4 pacijenta (7%) u grupi koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenta (3%) u grupi koja je primala varfarin.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove (EMA) je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lijekom Rivaroksaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

### **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

#### Apsorpcija

Sljedeće se informacije temelje na podacima dobivenim u odraslih.

Rivaroksaban se brzo apsorbira pri čemu se maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) postižu 2-4 sata nakon uzimanja tablete.

Oralna apsorpcija rivaroksabana je skoro potpuna, a oralna bioraspoloživost je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Uzimanje sa hranom ne utječe na AUC ili  $C_{max}$  rivaroksabana pri dozi od 2,5 mg i 10 mg.

Zbog smanjenog obima apsorpcije utvrđena je oralna bioraspoloživost od 66% za tablete od 20 mg na prazan želudac. Kada se tablete lijeka Rivaroksaban od 20 mg uzimaju zajedno sa hranom, zabilježeno je povećanje srednje vrijednosti AUC za 39% u poređenju sa uzimanjem tableta na prazan želudac, što ukazuje na skoro potpunu apsorpciju i visoku oralnu bioraspoloživost. Tablete lijeka Rivaroksaban od 15 mg i 20 mg moraju se uzimati sa hranom (vidjeti poglavlje 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno na prazan želudac. Na pun želudac tablete lijeka Rivaroksaban od 10 mg, 15 mg i 20 mg pokazuju proporcionalnost sa dozom. Pri većim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu otapanjem, sa smanjenom bioraspoloživosti i smanjenom stopom apsorpcije sa povećanjem doze.

Varijabilnost u farmakokinetici rivaroksabana je umjerena sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%.

Apsorpcija rivaroksabana zavisi od mjesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabilježeno je smanjenje AUC za 29% i  $C_{max}$  za 56% u poređenju sa tabletom kada se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno smanjuje kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga, potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca, pošto to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženošću rivaroksabanu. Bioraspoloživost (AUC i  $C_{max}$ ) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog oralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane sa kašom od jabuke ili suspendiranog u vodi i primijenjenog putem želučane sonde, nakon čega je uslijedio tečni obrok, u poređenju sa cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja su vjerovatno primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djeca su primila rivaroksaban u tableti ili oralnoj suspenziji tijekom ili neposredno nakon dohrane ili uzimanja hrane te uz odgovarajuću količinu tekućine, kako bi se osiguralo pouzdano doziranje u djece. Kao i u odraslih, u djece se rivaroksaban brzo apsorbira nakon peroralne primjene u obliku tablete ili granula za oralnu suspenziju. Nije opažena nikakva razlika u brzini apsorpcije ili opsegu apsorpcije između formulacija u obliku tablete i granula za oralnu suspenziju. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene u djece, tako da nije poznata apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana u djece. Pronađeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti zbog povećanja doza (u mg/kg tjelesne težine), što upućuje na to da za više doze postoji ograničenje apsorpcije, čak i kad se uzimaju s hranom.

Rivaroksaban 20 mg tablete potrebno je uzeti s dohranom ili hranom (vidjeti dio 4.2).

#### Distribucija

Veživanje za proteine plazme kod ljudi je visoko, oko 92% do 95%, pri čemu je glavna komponenta za veživanje serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu  $V_{ss}$  iznosi oko 50 litara.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o vežanju rivaroksabana za proteine plazme specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena  $V_{ss}$  pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u djece (raspon dobi od 0 do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj težini i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosjek od 113 l za ispitanika tjelesne težine 82,8 kg.

#### Biotransformacija i eliminacija

Od primjenjene doze rivaroksabana u odraslih, oko 2/3 podliježe metaboličkoj razgradnji, pri čemu se oko polovine eliminira putem bubrega, dok se druga polovina eliminira putem crijeva. Preostala 1/3 primjenjene doze podliježe direktnoj renalnoj ekskreciji u urin u obliku nepromijenjene aktivne supstance, pretežno putem aktivne renalne sekrecije.

Rivaroksaban se metabolizira putem CYP3A4, CYP2J2 i CYP-nezavisnih mehanizama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Na temelju *in vitro* ispitivanja, rivaroksaban je supstrat transportnih proteina P-gp-a (P-glikoproteina) i Bcrp-a (breast cancer resistance protein).

Nepromijenjeni rivaroksaban je najvažniji spoj u humanoj plazmi, bez prisustva glavnih ili aktivnih cirkulirajućih metabolita. Sa sistemskim klirensom od oko 10 l/h, rivaroksaban se može klasificirati kao supstanca sa niskim klirensom. Nakon intravenske primjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 4,5 sati. Nakon oralne primjene, eliminacija postaje ograničena stopom apsorcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se događa sa terminalnim poluvremenom od 5 do 9 sati kod mlađih osoba, i sa terminalnim poluvremenom od 11 do 13 sati kod starijih.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena CL pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u djece (raspon dobi od 0 do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj težini i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosjek od 8 l/h za ispitanika tjelesne težine 82,8 kg. Geometrijske srednje vrijednosti poluvremena ( $t_{1/2}$ ) dispozicije procijenjene pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja smanjuju se kako se smanjuje dob, i to u rasponu od 4,2 h u adolescenata do približno 3 h u djece u dobi od 2-12 godina, pa sve do 1,9 h i 1,6 h u djece u dobi od 0,5 do < 2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

#### Posebne populacije

##### *Pol*

U odraslih nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između muških i ženskih pacijenata. Eksplorativna analiza nije otkrila relevantne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dječaka i djevojčica.

### *Starija populacija*

Stariji pacijenti su bili izloženi većim koncentracijama u plazmi nego mlađi pacijenti, pri čemu je srednja vrijednost AUC bila oko 1,5 puta veća, uglavnom zbog smanjenog (vidljivog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno prilagođavanje doze.

### *Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu*

U odraslih su ekstremi u tjelesnoj težini (< 50 kg ili >120 kg) su imali samo mali utjecaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavanje doze.

U djece se rivaroksaban dozira na temelju tjelesne težine. Eksplorativna analiza nije pokazala relevantan učinak pothranjenosti ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu u djece.

### *Međuetničke razlike*

U odraslih nisu zabilježene klinički značajne međuetničke razlike između pacijenata bijelaca, afroamerikanaca, latinoamerikanaca, japanaca ili kineza u pogledu farmakokinetike i farmakodinamike rivaroksabana. Eksplorativna analiza nije pokazala relevantne međurasne razlike u izloženosti rivaroksabanu između japanske, kineske i azijske djece izvan Japana i Kine u usporedbi s odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Odrasli pacijenti sa cirozom sa blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranim kao Child Pugh A) su pokazivali samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana u prosjeku 1,2 puta), što je približno usporedivo sa vrijednostima njihove odgovarajuće zdrave kontrolne grupe. Kod pacijenata sa cirozom sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranim kao Child Pugh B), srednja vrijednost AUC rivaroksabana je bila značajno povećana 2,3 puta u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. AUC nevezanog rivaroksabana je bio povećan 2,6 puta. Ovi pacijenti su također imali smanjenu eliminaciju rivaroksabana putem bubrega, slično pacijentima sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne postoje podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa se povećala za faktor 2,6 kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produženje protrombinskog vremena (PT) se na sličan način povećalo za faktor 2,1. Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre su bili osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo strmijim PK/PD odnosom između koncentracije i PT.

Lijek Rivaroksaban je kontraindiciran kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i C (vidjeti poglavlje 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U odraslih je postojalo povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, kako je procijenjeno putem mjerenja klirensa kreatinina. Kod pojedinaca sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) su bile povećane 1,4, 1,5, odnosno 1,6 puta. Odgovarajuća povećanja farmakodinamičkih učinaka su bila izraženija. Kod pojedinaca sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa je povećana za faktor 1,5, 1,9, odnosno 2,0 u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produženje protrombinskog vremena (PT) se na sličan način povećalo za faktor 1,3, 2,2, odnosno 2,4. Ne postoje podaci za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Zbog visokog vezivanja za proteine plazme ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao ukloniti putem dijalize.

Primjena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min. Lijek Rivaroksaban je potrebno koristiti sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min (vidjeti poglavlje 4.4). Nema dostupnih kliničkih podataka u djece u dobi od 1 godine ili starije s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban za liječenje akutne DVT u dozi od 20 mg jednom dnevno geometrijska srednja koncentracija (90% interval predviđanja) 2-4 h i oko 24 h nakon doze (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja) bila je 215 (22-535) odnosno 32 (6-239) µg/l.

U pedijatrijskih bolesnika s akutnim VTE-om koji su primali rivaroksaban u dozi prilagođenoj njihovoj tjelesnoj težini, koja je dovela do izloženosti slične onoj u odraslih bolesnika s DVT-om koji su primali dnevnu dozu od 20 mg jedanput na dan, geometrijske srednje vrijednosti koncentracije (90% interval) u vrijeme uzimanja uzoraka, koje približno predstavljaju najviše i najniže koncentracije tijekom intervala doziranja, sažeto su prikazane u tablici 13.

**Tablica 13: Sažetak prikazanih vrijednosti (geometrijska srednja vrijednost (90% interval)) koncentracija (µg/l) rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže prema režimu doziranja i dobi**

Vremenski razmaci								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt; 18 godina</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 godina</b>				
2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h post	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 godina</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt; 6 years</b>	<b>N</b>	<b>0.5 -&lt; 2 years</b>		
2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h post	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt; 6 godina</b>	<b>N</b>	<b>Rođenje - &lt;2 godine</b>	<b>N</b>	<b>0.5 -&lt; 2 godine</b>	<b>N</b>	<b>Rođenje- &lt; 0,5 godine</b>
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h post	5	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)

o.d. = jedanput na dan, b.i.d. = dvaput na dan, t.i.d. = triput na dan, n.c. = nije izračunano, post = nakon doziranja

Vrijednosti niže od donje granice kvantifikacije (engl., lower limit of quantification, LLOQ) bile su zamijenjene vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) procijenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje je opisan putem  $E_{max}$  modela. Za PT, model linearnog presijecanja općenito bolje opisuje podatke. U zavisnosti od različitih reagenasa korištenih za PT, nagib se znatno razlikovao.

Kada je za PT korišten Neoplastin, početno PT je bilo oko 13 s, a nagib je bio oko 3 do 4 s/(100 µg/l). Rezultati analize PK/PD u fazama II i III su bili dosljedni sa podacima utvrđenim kod zdravih osoba.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost nisu utvrđeni za djecu i adolescente do 18 godina starosti u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i juvenilne toksičnosti.

Učinci zabilježeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su bili zbog prenaplašene farmakodinamičke aktivnosti rivaroksabana. Kod štakora, pri izloženosti klinički značajnim dozama uočeni su povećani nivoi IgG i IgA u plazmi.

Kod štakora nisu uočeni učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Ispitivanja na životinjama su pokazala reprodukciju toksičnost povezanu sa farmakološkim načinom djelovanja rivaroksabana (npr. komplikacije krvarenja). Embriofetalna toksičnost (gubitak nakon implantacije, usporena/progresivna osifikacija, višestruke svijetle mrlje u jetri) i povećana incidenca čestih malformacija, kao i promjene u placenti zabilježene su kod klinički značajnih koncentracija u plazmi. U pre-i postnatalnim ispitivanjima kod štakora zabilježena je smanjena održivost potomstva pri dozama koje su bile toksične za ženke.

Rivaroksaban je ispitan na juvenilnim štakorima tretiranim od 4. postnatalnog dana u trajanju do 3 mjeseca, pokazujući povećanje krvarenja u periinzularnom području, koje nije ovisno o dozi. Nisu opaženi znakovi toksičnosti za neki određeni organ.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Hipromeloza (E464)

Natrijev laurilsulfat

Celuloza, mikrokristalična (E460)

Laktoza hidrat

Karmelozanatrij, umrežena

Magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

Makrogol 3350

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

#### **6.2 Inkompatibilitosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/PVC blisteri

RIBAXAN 20 mg: kutija s 28 filmom obloženih tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**  
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

### **NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Ribaxan 20 mg, film tablete: 04-07.3-1-9845/19 od 10.09.2020

### **9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**

Novembar, 2023

