

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ribaxan 10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 95,6 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.

Ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "10" na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, promjera približno 9,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena.

Tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4 za hemodinamički nestabilne bolesnike s plućnom embolijom).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција VTE kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

Preporučena doza je 10 mg rivaroksabana koja se uzima oralno jednom dnevno. Početna doza se mora uzeti 6-10 sati nakon hirurškog zahvata, pod uslovom da je postignuta hemostaza.

Trajanje liječenja zavisi od individualnog rizika pacijenta za vensku tromboemboliju, koji se određuje prema vrsti ortopedskog hirurškog zahvata.

- Za pacijente koji su izloženi velikom hirurškom zahvatu na kuku, preporučuje se da liječenje traje 5 sedmica.
- Za pacijente koji su izloženi velikom hirurškom zahvatu na koljenu, preporučuje se da liječenje traje 2 sedmice.

Ukoliko propusti uzeti dozu, pacijent mora odmah uzeti lijek Rivaroxaban, i zatim slijedeći dan nastaviti sa uzimanjem jednom dnevno kao i prije.

Tretman DVT, tretman PE i prevencija rekurentne DVT i PE

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 Rivaroxaban u dozi od 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti lijek Rivaroxaban 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 Rivaroxaban kako bi osigurao unos 30 mg lijeka Rivaroxaban 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 Rivaroxaban, 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.

Prelazak sa antagonistima vitamina K (VKA) na lijek Rivaroxaban

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 Rivaroxaban kada je INR vrijednost $\leq 2,5$. Kada pacijenti prelaze sa antagonistima vitamina K (VKA) na lijek Rivaroxaban, INR vrijednosti (eng. International Normalized Ratio) će biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka Rivaroxaban. INR nije odgovarajući za mjerenje antikoagulacijske aktivnosti lijeka Rivaroxaban i stoga se ne smije koristiti (vidjeti poglavlje 4.5).

Prelazak sa lijeka Rivaroxaban na antagoniste vitamina K (VKA)

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

Kod pacijenata koji prelaze sa lijeka Rivaroxaban na antagoniste vitamina K (VKA), antagoniste 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 Rivaroxaban i antagoniste vitamina K (VKA), INR se ne smije određivati ranije od 24 sata nakon prethodne doze, ali prije slijedeće doze lijeka Rivaroxaban. Jednom kada se prekine primjena lijeka Rivaroxaban, mjerenje INR vrijednosti se može pouzdano uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.2).

Prelazak sa parenteralnih antikoagulansa na lijek Rivaroxaban

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

Prelazak sa lijeka Rivaroxaban na parenteralni antikoagulans

Dajte prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi se uzela slijedeća doza lijeka Rivaroxaban.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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 Rivaroxaban 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).

- Za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) (vidjeti poglavlje 5.2).

- Za tretman DVT, tretman PE i prevenciju rekurentne DVT i PE, nije potrebno prilagođavanje preporučene doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) (vidjeti poglavlje 5.2).

Kod pacijenata sa umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min): 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.

Oštećenje funkcije jetre

Lijek Rivaroxaban 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).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Tjelesna težina

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroxaban kod djece starosti od 0 do 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka. Stoga, lijek Rivaroxaban se ne preporučuje za primjenu kod djece ispod 18 godina starosti.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete lijeka Rivaroxaban 10 mg se mogu uzeti sa ili bez hrane (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.2).

Drobljenje tableta

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, tableta lijela Rivaroxaban se može zdrobiti i pomiješati sa vodom ili kašom od jabuke neposredno prije primjene i primijeniti oralno.

Zdrobljena tableta lijeka Rivaroxaban se također može dati kroz želučanu sondu (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 (fondaparinuxom, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarinom, dabigatran eteksilat, 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 sa praksom antikoagulacije tokom perioda liječenja.

Rizik od krvarenja

Kao i sa drugim antikoagulansima, pacijenti koji uzimaju lijek Rivaroxaban se moraju pažljivo pratiti na znakove krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban 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). Kod pacijenata koji primaju lijek Rivaroxaban za prevenciju VTE nakon elektivnog hirurškog zahvata zamjene kuka ili koljena, to se može uraditi redovnim fizičkim pregledom pacijenata, bliskim praćenjem drenaže hirurške rane i periodičnim mjerenjima hemoglobina.

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).

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 Rivaroxaban 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 umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min), koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi, lijek Rivaroxaban je potrebno koristiti sa oprezom (vidjeti poglavlje 4.5).

Interakcija sa drugim lijekovima

Primjena lijeka Rivaroxaban se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno sistemski uzimaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, 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 (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 (ASA) 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 s umjetnim 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 Rivaroxaban nisu ispitivani kod pacijenata sa vještačkim srčanim valvulama; stoga, nema podataka koji podržavaju da lijek Rivaroxaban pruža odgovarajuću antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Liječenje sa lijekom Rivaroxaban 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.

Hirurški zahvat frakture kuka

Rivaroksaban nije ispitivan u intervencijskim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su izloženi hirurškom zahvatu frakture kuka, kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost.

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

Lijek Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 ljekar mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primati antikoagulanse za tromboprofilaksu.

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 (vidjeti poglavlje 5.2).

Najmanje 18 sati mora proći nakon posljednje primjene rivaroksabana prije uklanjanja epiduralnog katetera. 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.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i hirurških intervencija, koji nisu elektivni hirurški zahvat zamjene kuka ili koljena

Ukoliko je potreban invazivni postupak ili hirurška intervencija, lijek Rivaroxaban 10 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije intervencije, ukoliko je moguće i na temelju kliničke procjene ljekara. Ukoliko se postupak ne može odložiti, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Lijek Rivaroxaban 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 ljekara (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. osipa 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 Rivaroxaban 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

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg jednom dnevno) ili ritonavrirom (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 Rivaroxaban 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 umjereno 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 anti-faktora 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. Nije zabilježena klinički značajna interakcija sa hranom (vidjeti poglavlje 4.2).

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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban je kontraindiciran tokom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3).

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

Dojenje

Sigurnost i učinkovitost lijeka Rivaroxaban nisu utvrđeni kod žena koje doje. Podaci dobiveni kod životinja ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga, lijek Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 prevencija 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 prevencija ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini radi postizanja izloženosti slične onoj opaženoj u odraslih liječenih zbog DVT-a primjenom 20 mg rivaroksabana jedanput na dan	12 mjeseci
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 prevenција rekurencije	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Liječenje VTE-a i prevenција ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5% bolesnika	4,6% bolesnika
Prevenција inzulta i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya	28 na 100 pacijentovih godina	2,5 na 100 pacijentovih godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma	22 na 100 pacijentovih godina	1,4 na 100 pacijentovih godina

Prevenција aterotrombotskih 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#	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 Rivaroxaban 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
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita) ^A , trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji živčanog sustava				
Omaglica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive)				
Srčani poremećaji				
	Tahikardija			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija, hematom				

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Poremećaji probavnog sustava				
Krvarenje iz desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), bolovi u gastrointestinalnom traktu i abdomenu, dispepsija, mučnina, konstipacija ^A , proljev, povraćanje ^A	Suha usta			
Poremećaji jetre i žuči				
Povišene transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, povišeni bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi ^A , povišen GGT ^A	Žutica, povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istodobnog porasta ALT-a), kolestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstemitetima ^A	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartiment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju ^B), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi) ^A				Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Vrućica ^A , periferni edem, smanjenje opće snage i energije (uključujući	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizirani edemi ^A		

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
umor i asteniju)				
Pretrage				
	Povišeni LDH ^A , povišena lipaza ^A , povišena amilaza ^A			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		Vaskularna pseudoaneurizma ^C		

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 aterosklotičkih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (nakon perkutane koronarne intervencije)

* U odabranim ispitivanjima faze III primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja. Nakon analize tih ispitivanja incidencija nuspojava nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena lijeka Rivaroxaban 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 konkornitantnom 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 otjecanje, dispneja i neobjašnjivi šok. U pojedinim slučajevima kao posljedica anemije, zabilježeni su simptomi srčane ishemijske kao što su bol u prsima ili angina pektoris.

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje 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

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

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. 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).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pozorno promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Zbog ograničene apsorpcije vršni učinak bez daljnjeg povećanja prosječne izloženosti plazme očekuje se kod doza koje su veće od terapijskih, a to je 50 mg rivaroksabana ili više. Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena 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 (vidjeti poglavlje 5.2). Postupak mora biti individualan, 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 hemodinamička 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. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa i titriranje razmotrit će se 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 niti naučnog obrazloženja za korist niti iskustva sa primjenom sistemskog hemostatika dezmodopresina kod osoba koje uzimaju rivaroksaban. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao ukloniti putem dijalize.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: 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 su izloženi velikom ortopedskom hirurškom zahvatu,

protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u 5% slučajeva je bilo manje od 13 s, a u 5% slučajeva duže od 25 s (početne vrijednosti prije hirurškog zahvata su bile 12 do 15 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).

Klinička učinkovitost i sigurnost

Prevenција VTE kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

Klinički program rivaroksabana je bio osmišljen da pokaže učinkovitost rivaroksabana u prevenciji venske tromboembolije (VTE), odnosno proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kod pacijenata koji su izloženi velikim ortopedskim hirurškim zahvatom donjih ekstremiteta. Preko 9500 pacijenata (7050 sa hirurškim zahvatom totalne zamjene kuka i 2531 sa hirurškim zahvatom totalne zamjene koljena) ispitivani su u kontrolisanim, randomiziranim, dvostrukoslijepim kliničkim ispitivanjima faze III, program RECORD.

Primjena rivaroksabana u dozi od 10 mg jednom dnevno, koja je počela najranije 6 sati nakon operativnog zahvata, uspoređena je sa primjenom enoksaparina u dozi od 40 mg jednom dnevno, koja je počela 12 sati prije operativnog zahvata.

U sva tri ispitivanja faze III (vidjeti Tabelu 4), rivaroksaban je značajno smanjio stopu ukupnih VTE (bilo venografski otkrivena ili simptomatska DVT, PE bez smrtnog ishoda i smrt) i velikih VTE (proksimalna DVT, PE bez smrtnog ishoda i smrt povezana sa VTE), prethodno određenih primarnih i glavnih sekundarnih ishoda učinkovitosti. Osim toga, u sva tri ispitivanja stopa simptomatskih VTE (simptomatska DVT, PE bez smrtnog ishoda, smrt povezana sa VTE) bila je niža kod pacijenata koji su liječeni sa rivaroksabanom u poređenju sa pacijentima koji su liječeni sa enoksaparinom.

Glavni ishod sigurnosti, velika krvarenja, pokazao je usporedive stope za pacijente koji su liječeni sa rivaroksabanom u dozi od 10 mg u poređenju sa enoksaparinom u dozi od 40 mg.

Tabela 4: Rezultati učinkovitosti i sigurnosti iz kliničkih ispitivanja faze III

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
Populacija uključena u ispitivanje	4541 pacijenata koji su izloženi hirurškom zahvatu totalne zamjene kuka	2509 pacijenata koji su izloženi hirurškom zahvatu totalne zamjene kuka	2531 pacijenata koji su izloženi hirurškom zahvatu totalne zamjene koljena

Doza tokom liječenja i trajanje liječenja nakon hirurškog zahvata	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg jednom dnevno	p
	35 ± 4 dana	35 ± 4 dana		35 ± 4 dana	12 ± 2 dana		12 ± 2 dana	12 ± 2 dana	
Ukupne VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Velike VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomatske VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Velika krvarenja	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Analiza objedinjenih rezultata ispitivanja faze III je potvrdila podatke dobivene pojedinačnim ispitivanjima u vezi sa smanjenjem ukupne VTE, velike VTE i simptomatske VTE pri primjeni rivaroksabana u dozi od 10 mg jednom dnevno u poređenju sa primjenom enoksaparina u dozi od 40 mg jednom dnevno.

Kao dodatak RECORD programu faze III, nakon stavljanja lijeka u promet provedeno je neintervencijsko, otvoreno kohortno ispitivanje (XAMOS) kod 17413 pacijenata koji su izloženi velikom ortopedskom hirurškom zahvatu kuka ili koljena, kako bi se rivaroksaban usporedio sa drugom farmakološkom trombopofilaksom (standardnom terapijom) u uslovima stvarnog života.

Simptomatska VTE se pojavila kod 57 (0,6%) pacijenata u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom (n=8778) te kod 88 (1,0%) pacijenata u grupi koja je primala standardnu terapiju (n=8635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); sigurnosna populacija). Veliko krvarenje se pojavilo kod 35 (0,4%) pacijenata u grupi koja je liječena sa rivaroksabanom te kod 29 (0,3%) pacijenata u grupi koja je primala standardnu terapiju (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Stoga su rezultati bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomiziranih ispitivanja.

Tretman DVT, PE i prevencija rekurentne DVT i PE

Klinički program za lijek Rivaroxaban je osmišljen da pokaže učinkovitost lijeka Rivaroxaban 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 (I 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 10 mg jednom dnevno i Rivaroxaban 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 5) pokazano je da je rivaroksaban neinferoran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod učinkovitosti ($p < 0,0001$ (ispitivanje neinferornosti); 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 5: 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731	Enoksaparin/VKA ^{b)} 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

Populacija uključena u ispitivanje	3449 pacijenata sa simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1718
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 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)

* p < 0,0001 (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (superiornost)

U ispitivanju Einstein PE (vidjeti Tabelu 6) 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: 0,6331,139), 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 6: 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=2419	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=2413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatska rekurentna DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomatska PE i DVT	0	2 (< 0,1%)

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 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)
* $p < 0,0026$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 1,123 (0,749-1,684)

Provedena je unaprijed određena objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE (vidjeti Tabelu 7).

Tabela 7: 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 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 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)
* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 1,75); omjer hazarda: 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 8) 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 8: 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	Rivaroxaban ^{a)} 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%)
Populacija uključena u ispitivanje	1197 pacijenata koji su nastavili liječenje i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroxaban ^{a)} 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
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) Rivaroxaban 20 mg jednom dnevno

* $p < 0,0001$ (superiornost), stopa rizika: 0,185 (0,087-0,393)

U ispitivanju Einstein Choice (vidjeti Tabelu 9) lijekovi Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 20 mg i 10 mg jednom dnevno u poređenju sa 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Tabela 9: 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	Rivaroxaban 20 mg jednom dnevno N=1107	Rivaroxaban 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%)

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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 10 mg jednom dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Lijek Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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.

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 Rivaroxaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Rivaroksaban se brzo apsorbuje 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. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane. Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno. Pri većim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu otapanjem, sa smanjenom bioraspoloživosti i smanjenom stopom apsorpcije sa povećanjem doze. Ovo je još izraženije ukoliko se uzima na prazan želudac nego na pun želudac. Varijabilnost u farmakokinetici rivaroksabana je umjerena sa interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%, osim na dan hirurškog zahvata i dan nakon toga kada je varijabilnost u izloženosti lijeku visoka (70%).

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.

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

Od primjenjene doze rivaroksabana, 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 apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se događa sa terminalnim poluvremenom od 5 do 9 sati kod mladih osoba, i sa terminalnim poluvremenom od 11 do 13 sati kod starijih.

Posebne populacije

Pol

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između muških i ženskih pacijenata.

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

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.

Međuetničke razlike

Nisu zabilježene klinički značajne međuetničke razlike između pacijenata bijelaca, afroamerikanaca, latinoamerikanaca, japanaca ili kineza u pogledu farmakokinetike i farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre

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 Rivaroxaban 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).

Oštećenje funkcije bubrega

Postojalo je 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 Rivaroxaban je potrebno koristiti sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min (vidjeti poglavlje 4.4).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban za prevenciju VTE u dozi od 10 mg jednom dnevnom 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 101 (7-273) odnosno 14 (4-51) 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. Kod pacijenata, hirurški zahvat je utjecao na početne vrijednosti faktora Xa i PT, što je rezultiralo razlikom u nagibu koncentracija-PT između vrijednosti dobivenih dan nakon hirurškog zahvata i vrijednosti u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost u djece i adolescenata do 18 godina starosti. u indikaciji primarne prevencije VTE-a nisu ustanovljene.

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 reprodukcijsku 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.

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 Inkompatibilnosti

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 u kutijama s po 10 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

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

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

Ribaxan 10 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-1-9843/19 od 10.09.2020

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

Novembar, 2023