

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ribaxan 2,5 mg filmom obložena tableta

### 1. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 23,9 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 2. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s oznakom "RVX" na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, promjera približno 6,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Rivaroxaban, istovremeno primijenjen samo sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA) ili sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina, indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) sa povećanim srčanim biomarkerima (vidjeti poglavlja 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijek Rivaroxaban, istovremeno primijenjen sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA), indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (CAD) ili simptomatskom bolešću perifernih arterija (PAD) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno.

- Akutni koronarni sindrom (ACS)

Pacijenti koji uzimaju lijek Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno također moraju uzimati dnevnu dozu od 75 mg do 100 mg acetilsalicilne kiseline ili dnevnu dozu od 75 mg do 100 mg acetilsalicilne kiseline uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopidogrela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Liječenje se mora redovno procijenjivati za svakog pacijenta pojedinačno važući rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja. O produženju liječenja iznad 12 mjeseci mora se odlučiti za svakog pacijenta pojedinačno, pošto je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti poglavlje 5.1).

Liječenje sa lijekom Rivaroxaban se mora započeti što je prije moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma (uključujući postupke revaskularizacije); najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kada bi se parenteralna antikoagulantsna terapija uobičajeno prekinula.

- *Bolest koronarnih arterija /bolest perifernih arterija (BKA/BPA)*

Pacijenti koji uzimaju lijek Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno također moraju uzimati dnevnu dozu od 75 mg do 100 mg acetilsalicilne kiseline.

U bolesnika u kojih je uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA, liječenje ne smije započeti prije nego što se postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1). Trajanje liječenja za svakog pojedinačnog pacijenta treba odrediti na temelju redovnih kontrola te u obzir treba uzeti rizik od trombotskih događaja naspram rizika od krvarenja.

- *Akutni koronarni sindrom, BKA/BPA*

*Istodobna primjena s antitrombotičnom terapijom* Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili postupkom na krvnim žilama kojima je potrebna dvojna antitrombotska terapija, nastavak primjene lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno treba procijeniti u zavisnosti od vrste događaja ili postupka te antitrombotske terapije.

Sigurnost i učinkovitost primjene lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela/tiklopidina ispitivana je samo kod pacijenata:

- s nedavnim akutnim koronarnim sindromom, u kombinaciji s ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina (vidjeti dio 4.1) i
- u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, u kombinaciji s ASK-om i, ako je primjenjivo, kratkotrajnom primjenom klopidogrela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Propuštena doza*

Ukoliko propusti uzeti dozu pacijent mora nastaviti sa redovnim uzimanjem doze kako je preporučeno u slijedeće predviđeno vrijeme. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Prelazak sa antagonista vitamina K (VKA) na lijek Rivaroxaban*

Kada pacijenti prelaze sa antagonista vitamina K (VKA) na lijek Rivaroxaban, INR vrijednosti (eng. International Normalized Ratio) mogu 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 antikoagulans 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), antagonisti vitamina K (VKA) se moraju davati istovremeno dok INR vrijednost ne bude  $\geq 2,0$ . Tokom prva dva dana perioda konverzije, mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K (VKA), nakon čega slijedi doziranje antagonista 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).

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).

##### *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 poglavlja 4.4 i 5.2).

Rizik od krvarenja se povećava sa povećanjem dobi (vidjeti poglavlje 4.4).

##### *Tjelesna težina*

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlja 4.4 i 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.

Lijek Rivaroxaban se može uzeti sa ili bez hrane (vidjeti poglavlja 4.5 i 5.2).

##### *Drobljenje tableta*

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, tableta lijeka 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 poglavlje 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 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).

Istovremeno liječenje akutnog koronarnog sindroma sa antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim napadom (TIA) (vidjeti poglavlje 4.4).

Istovremeno liječenje bolesti BKA/BPA ASK-om kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojom vrstom moždanog udara u posljednjih mjesec dana (vidjeti poglavlje 4.4).

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**

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, učinkovitost i sigurnost primjene lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg ispitivani su u kombinaciji sa antitrombocitnim lijekovima: samo acetilsalicilnom kiselinom ili acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela/tiklopidina.

Kod pacijenata sa BKA-om/BPA-om sa visokim rizikom od ishemijskih događaja, učinkovitost i sigurnost primjene lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg ispitivani su samo u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.

U bolesnika u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan ispitivane su u kombinaciji sa antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatnu kratkotrajnu primjenu klopidogrela. Ako je potrebna, dvojna antitrombocitna terapija s klopidogrelom treba biti kratkotrajna: dugotrajnu dvojni antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati (vidjeti dio 5.1).

Liječenje u kombinaciji s drugim antitrombocitnim lijekovima npr. prasugrelom ili tikagrelorom nije ispitivano te se ne preporučuje

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 pojedinačnom ili dvojnomo antitrombocitnom terapijom. 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. Stoga, primjena lijeka Rivaroxaban u kombinaciji sa dvojnomo antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom od krvarenja mora se uravnotežiti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja. Dodatno, 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).

#### 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, 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 (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).

Pacijenti koji se liječe sa lijekom Rivaroxaban i acetilsalicilnom kiselinom ili sa lijekom Rivaroxaban i acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela/tiklopidina smiju se istovremeno liječiti sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIDs) samo ukoliko korist prevazilazi rizik od krvarenja.

#### 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

Mora se koristiti sa oprezom kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i BKA-om/BPA-om:

- koji imaju  $\geq 75$  godina ukoliko se istovremeno primijenjuje samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina. Odnos koristi i rizika liječenja treba redovno procjenjivati kod svakog pojedinačnog pacijenta.
- manje tjelesne težine (< 60 kg) ukoliko se istovremeno primijenjuje samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina
- kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija sa teškim simptomatskim zatajenjem srca. Podaci iz ispitivanja pokazuju da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od liječenja sa rivaroksabanom (vidjeti poglavlje 5.1).

### 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 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.

### Pacijenti sa prethodnim moždanim udarom i/ili tranzitornim ishemijskim napadom (TIA)

#### Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom

Lijek Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg je kontraindiciran za liječenje akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim napadom (TIA) (vidjeti poglavlje 4.3). Ispitana je nekolicina pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA), ali ograničeni podaci o učinkovitosti koji su dostupni pokazuju da ovi pacijenti nemaju koristi od liječenja.

#### Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija/bolešću perifernih arterija (BKA-om/BPA-om)

Pacijenti sa BKA-om/BPA-om sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom, ili ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom u prethodnih mjesec dana nisu ispitivani (vidjeti poglavlje 4.3).

Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, a koji su prethodno imali moždani udar ili TIA-u, nisu ispitivani. U tih bolesnika koji primaju dvojni antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati liječenje lijekom Ribaxan 2,5 mg.

### 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. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka RIBAXAN u dozi od 2,5 mg i antitrombocitnih lijekova u ovakvim situacijama. Primjenu inhibitora agregacije trombocita potrebno je prekinuti sukladno proizvođačevim preporukama navedenim u informacijama o lijeku.

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). Međutim, tačno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulansnog učinka kod svakog pacijenta nije poznato.

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

Ukoliko je potreban invazivni postupak ili hirurška intervencija, lijek Rivaroxaban 2,5 mg se mora prestati uzimati najmanje 12 sati prije intervencije, ukoliko je moguće i na temelju kliničke procjene ljekara. Ukoliko se pacijent izlaže elektivnom hirurškom zahvatu i antitrombocitni učinak nije poželjan, potrebno je prekinuti primjenu inhibitora agregacije trombocita prema uputama proizvođača sadržanim u uputstvu za pacijenta. 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.

### **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 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 Rivaroxaban se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno sistemski uzimaju azolne antimikotike kao što su ketokonazol, itrakonazol, 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 antagonista 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 je procijenjena u trinaest ispitivanja faze III (vidjeti Tabelu 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 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 atrija	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 u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	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 moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom 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 nuspojave prijavljene u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet\* te u pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III**

Česte	Manje česte	Rijetke	Vrlo rijetke	Nepoznate
-------	-------------	---------	--------------	-----------

<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećani broj trombocita) <sup>A</sup> , Trombocitopenija			
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, Angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
<b>Poremećaji oka</b>				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktivu)				
<b>Srčani poremećaji</b>				
	Tahikardija			
<b>Vaskularni poremećaji</b>				
Hipotenzija, hematoma				
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>				
Gingivalno krvarenje, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bol, dispepsija, nauzeja, konstipacija <sup>A</sup> , dijareja, povraćanje <sup>A</sup>	Suha usta			
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				

Povećane transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, Povećani bilirubin, povećana alkalna fosfataza u krvi <sup>A</sup> , povećani GGTA <sup>A</sup>	Žutica, Povećani konjugovani bilirubin (sa ili bez istovremenog povećanja ALT), Holestaza, Hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
<b>Česte</b>	<b>Manje česte</b>	<b>Rijetke</b>	<b>Vrlo rijetke</b>	<b>Nepoznate</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Pruritus (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog pruritusa), 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 mišić		Kompartiment sindrom kao sekundarna posljedica krvarenja
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>				
Krvarenje u urogenitalni trakt (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećani kreatinin u krvi, povećanu ureu u krvi)				Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao sekundarna posljedica krvarenja dovoljnog da izazove hipoperfuziju nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
Vrućica <sup>A</sup> , periferni edemi, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizovani edemi <sup>A</sup>		
<b>Pretrage</b>				

**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

	Povećani LDH <sup>A</sup> , povećana lipaza <sup>A</sup> , povećana amilaza <sup>A</sup>			
<b>Povrede, 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)

\* \* 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 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 otjecanje, 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 Rivaroxaban. Stoga, prilikom procjene stanja kod bilo kojeg pacijenta koji uzima antikoagulans potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

#### 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

Rijetki slučajevi predoziranja do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Zbog ograničene apsorpcije, učinak plafona bez daljnjeg povećanja prosječne plazmatske izloženosti očekuje se kod suprat terapijskih doza od 50 mg rivaroksabana ili više.

Specifičan agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana je dostupan (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 (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 dezmodipresina 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 bioraspodjelivošću. 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. Očitanje 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.

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

#### *Akutni koronarni sindrom*

Klinički program rivaroksabana je osmišljen kako bi se pokazala učinkovitost lijeka Rivaroxaban u prevenciji kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarktom miokarda sa povećanjem ST spojnice [STEMI], infarktom miokarda bez povećanja ST spojnice [NSTEMI] ili nestabilnom anginom pektoris [UA]). U pivotalnom dvostrukoslijepom ATLAS ACS 2 TIMI 51 ispitivanju, 15526 pacijenata je bilo nasumično raspoređeno u odnosu 1:1:1 u jednu od tri terapijske grupe: Rivaroxaban 2,5 mg oralno dva puta dnevno, 5 mg oralno dva puta dnevno ili placebo dva puta dnevno primijenjen istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak tienopiridina (klopidogrela ili tiklopidina). Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom, mlađi od 55 godina, morali su imati diabetes mellitus ili su prethodno imali infarkt miokarda. Medijan vremena liječenja je iznosio 13 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja je iznosilo do gotovo 3 godine. 93,2% pacijenata je istovremeno primalo acetilsalicilnu kiselinu uz dodatak tienopiridina, a 6,8% samo acetilsalicilnu kiselinu. Među pacijentima koji su primali dvojni antitrombocitnu terapiju, 98,8% je primalo klopidogrel, 0,9% je primalo tiklopidin i 0,3% je primalo prasugrel. Pacijenti su primili prvu dozu lijeka Rivaroxaban najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula parenteralna antikoagulantsna terapija.

Oba režima primjene rivaroksabana, 2,5 mg dva puta dnevno i 5 mg dva puta dnevno, bili su učinkoviti u daljnjem smanjivanju učestalosti kardiovaskularnih događaja u odnosu na standardno antitrombocitno liječenje. Režim primjene od 2,5 mg dva puta dnevno smanjio je smrtnost, a postoje i dokazi da je niža doza imala manji rizik od krvarenja, pa se stoga rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno primijenjen istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina preporučuje za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma sa povećanim srčanim biomarkerima.

U odnosu na placebo, lijek Rivaroxaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Korist se dobila smanjenjem kardiovaskularne smrti i infarkta miokarda i javlja se rano sa neprekidnim učinkom tokom cijelog perioda liječenja (vidjeti Tabelu 4 i Sliku 1). Također, i prvi sekundarni ishod (smrt od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar) značajno je smanjen. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno značajno smanjenje stope učestalosti tromboze stenta u poređenju sa placebom (vidjeti Tabelu 4). Stope učestalosti glavnog ishoda sigurnosti (veliko krvarenje koje nije CABG TIMI) bile su veće kod pacijenata koji su liječeni sa lijekom Rivaroxaban



nego kod pacijenata koji su primali placebo (vidjeti Tabelu 6). Međutim, stope učestalosti su bile uravnotežene između lijeka Rivaroxaban i placeba za komponente: krvarenje sa smrtnim ishodom, hipotenzija koja zahtijeva liječenje sa intravenskim inotropnim lijekovima i hirurški zahvat zbog krvarenja koje ne prestaje.

U Tabeli 5 su prikazani rezultati učinkovitosti kod pacijenata koji se izlažu perkutanom koronarnom zahvatu (PCI). Rezultati sigurnosti u ovoj podgrupi pacijenata koji se izlažu perkutanom koronarnom zahvatu bili su usporedivi sa ukupnim rezultatima sigurnosti.

Pacijenti sa povećanim biomarkerima (troponin ili CK-MB) i bez prethodnog moždanog udara/transitornog ishemijskog napada (TIA) činili su 80% populacije uključene u ispitivanje. Rezultati ove populacije pacijenata su također bili u skladu sa ukupnim rezultatima učinkovitosti i sigurnosti.

**Tabela 4: Rezultati učinkovitosti iz faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=5114 n (%) Stopa rizika (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	313 (6,1%) 0.84 (0.72, 0.97) p=0.020*	376 (7,4%)
Smrt od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar	320 (6,3%) 0.83 (0.72, 0.97) p=0.016*	386 (7,5%)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8%) 0.66 (0.51, 0.86) p=0.002**	143 (2,8%)
Smrt od svih uzroka	103 (2,0%) 0.68 (0.53, 0.87) p=0.002**	153 (3,0%)
Infarkt miokarda	205 (4,0%) 0.90 (0.75, 1.09) p=0.270	229 (4,5%)
Moždani udar	46 (0,9%) 1.13 (0.74, 1.73) p=0.562	41 (0,8%)
Tromboza stenta	61 (1,2%) 0.70 (0.51, 0.97) p=0.033**	87 (1,7%)

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planirane za liječenje (analiza ukupne grupe pacijenata planirane za liječenje za trombozu stenta)

b) u odnosu na placebo, Log-rank p-vrijednost

\* statistički superioran

\*\* nominalno značajan

**Tabela 5: Rezultati učinkovitosti iz faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 kod pacijenata koji se izlažu perkutanom koronarnom zahvatu (PCI)**

Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom koji se izlažu perkutanom koronarnom zahvatu (PCI) <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=3114 n (%) Stopa rizika (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	153 (4,9%) 0.94 (0.75, 1.17) p=0.572	165 (5,3%)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8%) 0.54 (0.33, 0.89) p=0.013**	45 (1,5%)

Smrt od svih uzroka	31 (1,0%) 0.64 (0.41, 1.01) p=0.053	49 (1,6%)
Infarkt miokarda	115 (3,7%) 1.03 (0.79, 1.33) p=0.829	113 (3,6%)
Moždani udar	27 (0,9%) 1.30 (0.74, 2.31) p=0.360	21 (0,7%)
Tromboza stenta	47 (1,5%) 0.66 (0.46, 0.95) p=0.026**	71 (2,3%)

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planirane za liječenje (analiza ukupne grupe pacijenata planirane za liječenje za trombozu stenta)

b) u odnosu na placebo, Log-rank p-vrijednost\*\* nominalno značajan

**Tabela 6: Rezultati sigurnosti iz faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

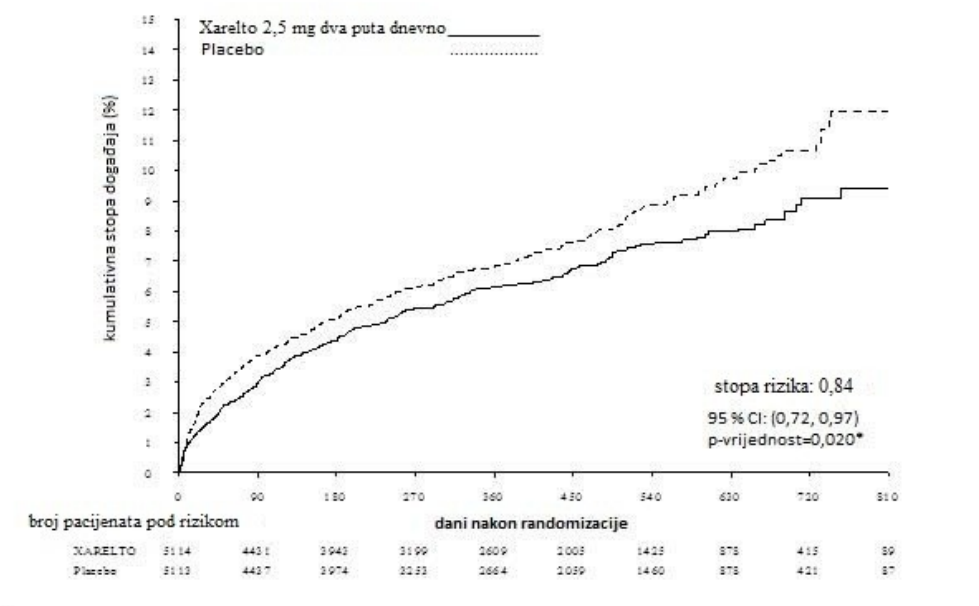
Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=5115 n (%) Stopa rizika (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5125 n (%)
Terapijska doza		
Ne-CABG TIMI veliko krvarenje	65 (1,3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0,4%)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,1%) 0.67 (0.24, 1.89) p=0.450	9 (0,2%)
Simptomatsko intrakranijalno krvarenje	14 (0,3%) 2.83 (1.02, 7.86) p=0.037	5 (0,1%)
Hipotenzija koja zahtijeva liječenje sa intravenskim inotropnim lijekovima	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Hirurški zahvat zbog krvarenja koje ne prestaje	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi tokom perioda od 48 sati	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populacija za procjenu sigurnosti, na terapiji

b) u odnosu na placebo, Log-rank p-vrijednost\* statistički značajan

\* statistički značajno

**Slika 1: Vrijeme do prvog pojavljivanja primarnog ishoda učinkovitosti (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar)**



***Bolest koronarnih arterija/bolest perifernih arterija (BKA/BPA)***

Ispitivanje faze III COMPASS (27395 pacijenta, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je učinkovitost i sigurnost primjene lijeka Rivaroxaban u prevenciji kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija ili simptomatskom bolešću perifernih arterija sa visokim rizikom od ishemijskih događaja. Pacijenti su praćeni tokom medijana od 23 mjeseca te maksimalno 3,9 godina.

Ispitanici koji nisu imali kontinuiranu potrebu za liječenjem sa inhibitorima protonske pumpe bili su randomizirani u grupu koja je primala pantoprazol ili placebo. Svi pacijenti su zatim bili randomizirani u odnosu 1:1:1 u grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno/acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg jedanput dnevno, grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili grupu koja je primala samo acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg jedanput dnevno te njima odgovarajuće grupe koje su primale placebo.

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, bolest je zahvatala više krvnih žila i/ili su ti pacijenti prethodno imali infarkt miokarda. Pacijenti mlađi od 65 godina morali su imati aterosklerozom zahvaćena najmanje dva krvnožilna područja ili najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika.

Pacijenti sa bolešću perifernih arterija imali su prethodne intervencije kao što su operativni zahvat ugradnje prenosnice (bypass-a) ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija ekstremiteta ili stopala zbog arterijske vaskularne bolesti ili intermitentne klaudikacije sa odnosom krvnog pritiska na gležnju i nadlaktici < 0,90 i/ili značajna stenoza periferne arterije ili prethodna revaskularizacija karotidne arterije ili asimptomatska stenoza karotidne arterije ≥ 50%.

Kriteriji za isključivanje su uključivali potrebu za dvojnomo antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije acetilsalicilna kiselina ili oralnom antikoagulansnom terapijom i pacijente sa visokim rizikom od krvarenja ili zatajenjem srca sa e젝cijskom frakcijom < 30% ili kategorije III ili IV prema NYHA klasifikaciji (eng. *New York Heart Association*) ili bilo kakvim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom unutar 1 mjeseca ili bilo kakvim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Primjena lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg jedanput dnevno bila je superiornija u odnosu na primjenu acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara (vidjeti Tabelu 7 i Sliku 2).

Postojalo je značajno povećanje primarnog sigurnosnog ishoda (dogadaji velikog krvarenja prema modificiranim kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) kod pacijenata liječenih sa lijekom Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg jedanput dnevno u poređenju sa pacijentima koji su primali acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg (vidjeti Tabelu 8).

Za primarni ishod učinkovitosti, zabilježena korist primjene lijeka Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno uz dodatak acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg jedanput dnevno u poređenju sa primjenom acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg jedanput dnevno bila je HR=0,89 (95% CI 0,7-1,1) kod pacijenata u dobi od ≥ 75 godina (incidenca: 6,3% nasuprot 7,0%) te HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) kod pacijenata mlađih od 75 godina (3,6% nasuprot 5,0%). Za veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a zabilježeno povećanje rizika je bilo HR=2,12 (95% CI 1,5-3,0) kod pacijenata u dobi od ≥ 75 godina (5,2% nasuprot 2,5%) te HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) kod pacijenata mlađih od 75 godina (2,6% nasuprot 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jedanput na dan kao dodatka liječenju ispitivanim antitrombotikom u bolesnika bez kliničke potrebe za inhibitorima protonske pumpe nije pokazala korist u prevenciji događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava (tj. kompozita krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, ulceracije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava); stopa incidencije događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava bila je 0,39/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala pantoprazol 40 mg jedanput na dan te 0,44/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo jedanput na dan.

**Tabela 7: Rezultati učinkovitosti iz faze III COMPASS**

Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija/bolešću perifernih arterija <sup>a)</sup>					
	Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg jedanput dnevno N=9152		Acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg jedanput dnevno N=9126		HR (95% CI)	p-vrijednost <sup>b)</sup>
	Pacijenti sa događajima	KM %	Pacijenti sa događajima	KM %		
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- Infarkt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458

- Kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrt od svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

a) analiza grupe pacijenata planirane za liječenje, primarne analize

b) u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg; Log-rank p-vrijednost\* Smanjenje primarnog ishoda učinkovitosti je bilo statistički superiorno.

\* Smanjenje primarnog ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

CI: Interval pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierova procjena rizika kumulativne incidence izračunatog nakon 900 dana

**Tabela 8: Rezultati sigurnosti iz faze III COMPASS**

Populacija uključena u ispitivanje	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija/bolešću perifernih arterija <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg jedanput dnevno N=9152 n (kum. rizik %)	Acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg jedanput dnevno  N=9126 n (kum. rizik %)	Stopa rizika (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>
Veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritični organ (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na mjestu hirurškog zahvata koje je zahtijevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtijevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Sa noćenjem u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001

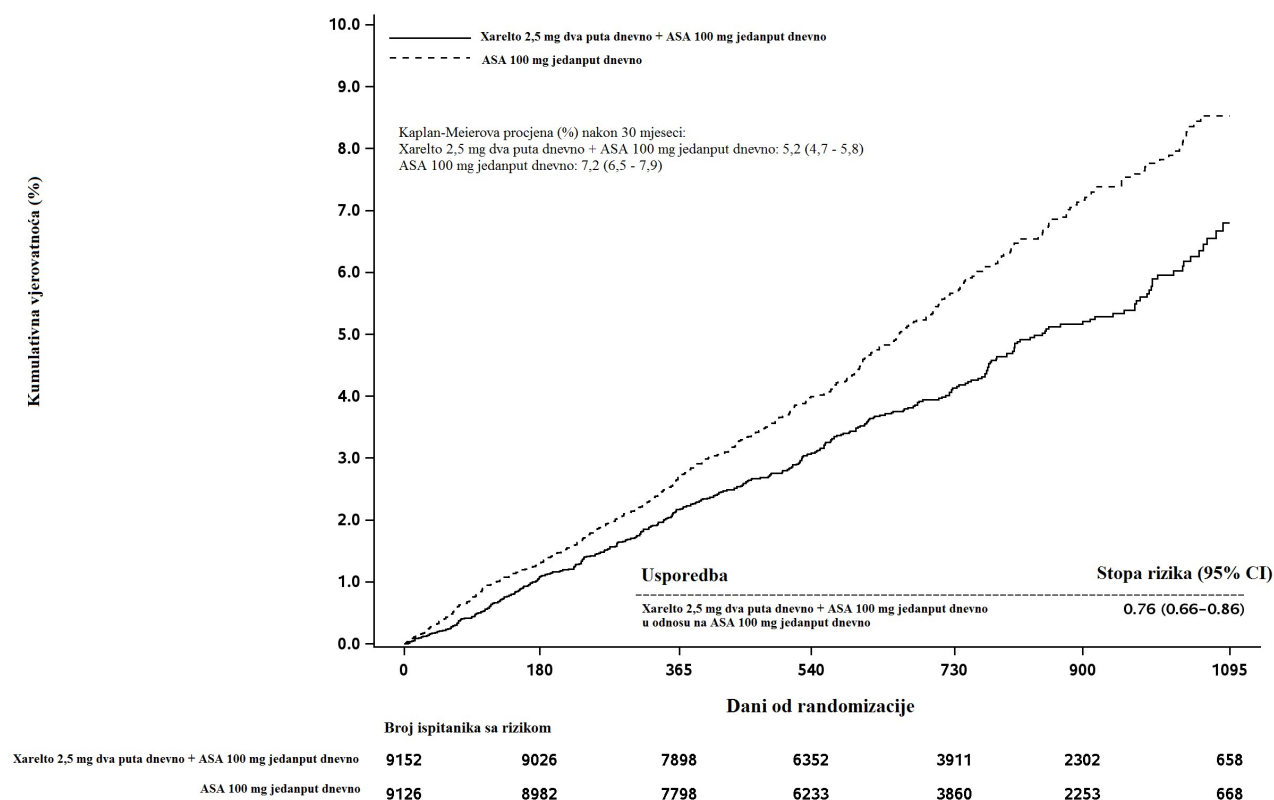
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) analiza grupe pacijenata planirane za liječenje, primarne analize

b) u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg; Log-rank p-vrijednost

CI: Interval pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidence (Kaplan-Meierova procjena) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (eng. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

**Slika 2: Vrijeme do prvog pojavljivanja primarnog ishoda učinkovitosti (moždani udar, infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) u ispitivanju COMPASS**



CI: Interval pouzdanosti

### Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA

U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju faze III pod nazivom VOYAGER PAD, 6564 bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA randomizirano je u omjeru 1 : 1 u jednu od dvije skupine koje su primale antitrombotsku terapiju: skupinu koja je primala rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan ili u skupinu koja je primala ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primiti standardnu dozu klopidozrela jedanput na dan najduže

6 mjeseci. Cilj ispitivanja bio je dokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana uz dodatak ASK-a u prevenciji infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije uda ili velike amputacije zbog vaskularne etiologije u bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA. Bili su uključeni bolesnici u dobi od  $\geq 50$  godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim BPA-om donjeg uda dokazanim na svim sljedećim razinama: kliničkoj (tj. funkcionalna ograničenja), anatomskoj (tj. slikovni dokazi BPA distalno od vanjske ilijačne arterije) i hemodinamičkoj (indeks gležanj-nadlaktica [engl. ankle-brachial index, ABI]  $\leq 0,80$  ili indeks palac-nadlaktica [engl. toe-brachial index, TBI]  $\leq 0,60$  u bolesnika bez prethodne revaskularizacije udova u anamnezi ili ABI  $\leq 0,85$  ili TBI  $\leq 0,65$  u bolesnika s prethodnom revaskularizacijom u anamnezi). Bili su isključeni bolesnici kojima je bila potrebna dvojna antitrombotična terapija  $> 6$  mjeseci ili bilo koja dodatna antitrombotična terapija osim ASK-a i klopidogrela, ili oralna antikoagulacijska terapija, kao i bolesnici s anamnezom intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara ili TIA-e ili bolesnici s eGFR  $< 15$  ml/min. Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 24 mjeseca, a najduže praćenje trajalo je 4,1 godinu. Srednja vrijednost dobi uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% populacije bolesnika bilo je u dobi od  $> 75$  godina. Medijan vremena od indeksnog postupka revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja iznosio je 5 dana u cjelokupnoj populaciji (6 dana nakon kirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući kombinirane postupke). Ukupno je 53,0% bolesnika primalo kratkotrajnu osnovnu terapiju klopidogrelom u medijanu trajanja od 31 dana. Prema planu ispitivanja, ispitivano liječenje moglo je započeti čim je bilo moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog postupka revaskularizacije, kao kriterija za uključenje, i nakon uspostavljene hemostaze. Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om od 100 mg jedanput na dan bio je superioran u usporedbi s primjenom samo ASK-a u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije udova i velike amputacije zbog vaskularne etiologije (vidjeti tablicu 9). Događaji TIMI velikog krvarenja kao primarni ishod sigurnosti bili su češći u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti tablicu 10). Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su ispitani prema unaprijed određenom, hijerarhijskom redoslijedu (vidjeti tablicu 9).

**Tablica 9: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD**

Ispitivana populacija		Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA <sup>a)</sup>	
Terapijska doza	rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan  N=3286  n (kum. rizik %) <sup>c)</sup>	ASA 100 mg jedanput na dan  N=3278  n (kum. rizik %) <sup>c)</sup>	omjer hazarda (95% CI) <sup>d)</sup>
Primarni ishod djelotvornosti b)	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96)  p = 0,0043 <sup>e)*</sup>

- infarkt miokarda	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- ishemijski moždani udar	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- KV smrt	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- akutna ishemija uda f)	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- velika amputacija zbog vaskularne etiologije	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
<b>Sekundarni ishod djelotvornosti</b>			
neplanirana indeksna revaskularizacija zbog recidivirajuće ishemije uda	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99)  p = 0,0140 <sup>e)</sup> *
hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (bilo koji donji ud) trombotičke naravi	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85)  p < 0,0001 <sup>e)</sup> *
smrtnost od svih uzroka	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
VTE događaji	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

a) skup podataka za analizu populacije planirane za liječenje, primarne analize; prema prosudbi ICAC-a

b) kompozitni ishod sastavljen od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznati uzrok smrti), akutne ishemije uda i velike amputacije zbog vaskularne etiologije

c) u obzir se uzima samo prva pojava ishodnog događaja uključenog u analizu unutar opsega podataka za jednog ispitanika

d) HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogetela s liječenjem kao jedinom kovarijatom.

e) Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogetela s liječenjem kao faktorom.

f) Akutna ishemija uda definirana je kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije uda bilo uz novi deficit pulsa ili uz potrebnu terapijsku intervenciju (tj. trombolizu ili trombektomiju ili hitnu revaskularizaciju) koja je dovela do hospitalizacije

\* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.



CI: raspon pouzdanosti; KV: kardiovaskularni, ICAC (engl. Independent Clinical Adjudication Committee): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu

**Tablica 10: Rezultati sigurnosti u ispitivanju faze III VOYAGER PAD**

Ispitivana populacija		Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA <sup>a)</sup>	
<b>Terapijska doza</b>	rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan  N=3256  n (kum. rizik %) <sup>b)</sup>	ASK 100 mg jedanput na dan  N=3248 n (kum. rizik %) <sup>b)</sup>	omjer hazarda (95% CI) <sup>c)</sup>  p-vrijednost <sup>d)</sup>
TIMI veliko krvarenje (CABG / ne-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10)  p = 0,0695
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
intrakranijalno krvarenje	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- manifestno krvarenje povezano sa sniženjem Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH veliko krvarenje	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84)  p = 0,0068
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)

- krvarenje u kritični organ bez smrtnog ishoda	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH klinički značajno krvarenje koje nije veliko	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) Skup podataka za analizu sigurnosti (svi randomizirani ispitanici s najmanje jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC (engl. Independent Clinical Adjudication Committee): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu.

b)  $n$  = broj ispitanika s događajem,  $N$  = broj ispitanika pod rizikom,  $\% = 100 * n/N$ ,  $n/100b$ -god = omjer broja ispitanika s incidentnim događajima / kumulativno vrijeme pod rizikom.

c) HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijatom..

d) Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.

#### Bolest koronarnih arterija sa zatajenjem srca

Ispitivanje COMMANDER HF uključivalo je 5022 pacijenta sa zatajenjem srca i značajnom bolesti koronarnih arterija (CAD) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije zatajenja srca, koji su bili nasumično raspoređeni u jednu od dvije tretmanske grupe: grupu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupni medijan trajanja liječenja u ispitivanju iznosio je 504 dana. Pacijenti su morali imati simptomatsko zatajenje srca najmanje 3 mjeseca i ejekcijsku frakciju lijeve ventrikule (LVEF, *eng. left ventricular ejection fraction*)  $\leq 40\%$  unutar jedne godine od uključivanja. Na početku, medijan ejekcijske frakcije iznosio je 34% (interkvartilni raspon: 28%-38%), a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV prema NYHA klasifikaciji.

Primarna analiza učinkovitosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između grupe koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala placebo sa HR=0,94 (95% CI 0,84-1,05),  $p=0,270$ . Za smrtnost od svih uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 pacijent-godina: 11,41 u odnosu na 11,63, HR=0,98; 95% CI 0,87-1,10;  $p=0,743$ ). Stope događaja za infarkt miokarda na 100 pacijent-godina (rivaroksaban u odnosu na placebo) iznosile su 2,08 u odnosu na 2,52 (HR=0,83; 95% CI 0,63-1,08;  $p=0,165$ ), dok su za moždani udar stope događaja na 100 pacijent-godina iznosile 1,08 u odnosu na 1,62 (HR=0,66; 95% CI 0,47-0,95;  $p=0,023$ ). Glavni ishod sigurnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata smrtonosno krvarenje ili krvarenje u kritični prostor sa mogućnošću trajnog invaliditeta) pojavio se kod 18 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno te kod 23 (0,9%) pacijenta u grupi koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43-1,49;  $p=0,484$ ). Veliko krvarenje prema kriterijima ISTH-a bilo je statistički značajno povećano u grupi koja je primala rivaroksaban u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 pacijent-godina: 2,04 u odnosu na 1,21, HR=1,68; 95% CI 1,18-2,39;  $p=0,003$ ).

Kod pacijenata sa blagim i umjerenim zatajenjem srca učinci liječenja za podgrupu iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz cjelokupne ispitivane populacije (vidjeti dio "Bolest koronarnih arterija/bolest perifernih arterija").

#### 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%.

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 u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno za prevenciju aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, geometrijska srednja koncentracija (90% interval predviđanja) 2-4 h i oko 12 h nakon doze (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja) bila je 47 (13-123) odnosno 9,2 (4,4- 18) 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 djelotvornost u djece i adolescenata u dobi do 18 godina u indikacijama akutni koronarni sindrom i BKA/BPA 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 reprodukcijisku 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, žuti (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 56 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 2.5 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-1-9842/19 od 10.09.2020

**9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**

Novembar, 2023