

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xerdoxo 20 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ružičaste do tamno ružičaste, okrugle, blago bikonveksne, filmom obložene tablete, s urezanom oznakom 20 na jednoj strani tablete.

Dimenzije: promjer oko 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dobi ≥ 75 godina, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake.

Liječenje 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).

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg do 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulantima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije

Preporučena doza je 20 mg jedanput na dan, što je također i maksimalna preporučena doza.

Liječenje lijekom Xerdoxo mora se nastaviti dugotrajno ako je korist prevencije moždanog udara i sistemske embolije veća od rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Ako propusti dozu, bolesnik mora odmah uzeti Xerdoxo, a potom od idućega dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije

Preporučena doza za inicijalno liječenje akutne duboke venske tromboze ili plućne embolije je 15 mg dvaput na dan kroz prva tri tjedna. Zatim se za nastavak liječenja i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije uzima 20 mg jedanput na dan.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Potrebno je razmotriti kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) u bolesnika s dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom provociranim glavnim prolaznim faktorima rizika (tj. nedavnim velikim kirurškim zahvatom ili traumom). Dulje je trajanje liječenja potrebno razmotriti u bolesnika s provociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom koje nisu povezane s glavnim prolaznim faktorima rizika, neprovociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom ili ponavljajućom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom u anamnezi.

Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog duboke venske tromboze ili plućne embolije), preporučena doza je 10 mg jedanput na dan. U bolesnika u kojih se smatra da je rizik ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije visok, kao što su oni s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tokom produljene prevencije s lijekom Xerdoxo 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Xerdoxo u dozi od 20 mg jedanput na dan.

Trajanje liječenja i odabir doze treba prilagoditi pojedinom bolesniku nakon pažljive procjene omjera koristi od liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

	Razdoblje	Raspored doziranja	Ukupna dnevna doza
Liječenje i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)	1.-21. dan	15 mg dvaput na dan	30 mg
	Od 22. dana nadalje	20 mg jedanput na dan	20 mg
Prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije	Nakon završetka najmanje 6 mjeseci liječenja zbog duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)	10 mg jedanput na dan ili 20 mg jedanput na dan	10 mg ili 20 mg

Ako propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), bolesnik mora uzeti Xerdoxo odmah kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Xerdoxo u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti redovito uzimati 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u razdoblju uzimanja lijeka jedanput na dan, bolesnik mora uzeti Xerdoxo odmah i sljedeći dan nastaviti s uzimanjem doze jedanput na dan, kao što je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Liječenje VTE i prevencija rekurentne VTE kod djece i adolescenata

Liječenje sa lijekom Xerdoxo kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina treba započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom (vidjeti poglavlje 5.1).

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

- Tjelesna težina od 30 do 50 kg:
Preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Tjelesna težina od 50 kg ili više:
Preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno. To je maksimalna dnevna doza.
- Za pacijente sa tjelesnom težinom manjom od 30 kg potrebno je koristiti granule za oralnu suspenziju.

Redovno treba pratiti tjelesnu težinu djeteta i revidirati dozu. To je potrebno uraditi kako bi se osiguralo održavanje terapijske doze. Doza se smije prilagoditi samo na osnovu promjena u tjelesnoj težini.

Kod djece i adolescenata liječenje treba nastaviti najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produžiti do 12 mjeseci kada je to klinički potrebno. Kod djece nema dostupnih podataka koji bi podržali smanjenje doze nakon 6 mjeseci liječenja. Kod svakog pacijenta pojedinačno potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika kontinuirane terapije nakon 3 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od rekurentne tromboze u odnosu na mogući rizik od krvarenja.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Ukoliko se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je prije moguće nakon što se to opazi, ali samo taj isti dan. Ukoliko to nije moguće, pacijent treba preskočiti dozu i nastaviti sa sljedećom dozom kako je propisano. Pacijent ne smije uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Prelazak bolesnika s antagonistima vitamina K (VKA) na Xerdoxo

U bolesnika koji uzimaju lijekove za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Xerdoxo kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) $\leq 3,0$.

U bolesnika koji se liječe zbog DVT, PE i prevencija rekurencije kod odraslih te liječenje VTE i prevencija rekurencije kod pedijatrijskih pacijenata, mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Xerdoxo kada je INR $\leq 2,5$.

Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na Xerdoxo, vrijednosti INR lažno će se povećati nakon uzimanja lijeka Xerdoxo. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka Xerdoxo i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s lijeka Xerdoxo na antagoniste vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaska s lijeka Xerdoxo na antagoniste vitamina K. Tokom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Xerdoxo može pridonijeti povišenom INR-u.

U bolesnika koji prelaze s lijeka Xerdoxo na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istovremeno dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$. Tokom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonistima vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonistima vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istovremeno uzimaju Xerdoxo i antagonist vitamina K, INR se ne smije određivati ako je prošlo manje od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Xerdoxo. Nakon što se Xerdoxo ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti:

Djeca koja prelaze sa lijeka Xerdoxo na antagoniste vitamina K (VKA) trebaju nastaviti sa primjenom lijeka Xerdoxo još 48 sati nakon primjene prve doze antagonistima vitamina K (VKA). Nakon 2 dana istovremene primjene treba odrediti INR vrijednost prije primjene sljedeće planirane doze lijeka Xerdoxo. Savjetuje se da se nastavi istovremena primjena lijeka Xerdoxo i antagonistima vitamina K (VKA) sve dok INR vrijednost ne bude $\geq 2,0$. Jednom kada se prekine primjena lijeka Xerdoxo, mjerenje INR vrijednosti može se pouzdano uraditi 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti iznad te poglavlje 4.5).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na Xerdoxo

Za odrasle i pedijatrijske pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena lijeka Xerdoxo od 0 do 2 sata prije nego bi bila sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularni heparini) ili u vrijeme ukidanja kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

Prelazak bolesnika s lijeka Xerdoxo na parenteralne antikoagulanse

Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Xerdoxo i dati prvu dozu. Prva dozaparenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Xerdoxo.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli:

Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15 - 29 mL/min) upućuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi u toj populaciji bolesnika značajno povišene. Stoga se Xerdoxo u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 mL/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s umjereno (klirens kreatinina 30 - 49 mL/min) i teško (klirens kreatinina 15 - 29 mL/min) oštećenom funkcijom bubrega primjenjuju se sljedeće preporuke doza:

- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije: bolesnike se mora liječiti dozom od 15 mg dvaput na dan prva 3 tjedna. Nakon toga, kada je preporučena doza 20 mg jedanput na dan, treba razmotriti smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Kad je preporučena doza 10 mg jedanput na dan, nije potrebna prilagodba preporučene doze.

U bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50 - 80 mL/min) dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija:

- Djeca i adolescenti sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50-80 mL/min/1,73 m²): nije potrebno prilagođavanje doze, na temelju podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti poglavlje 5.2).
- Djeca i adolescenti sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 mL/min/1,73 m²): lijek Xerdoxo se ne preporučuje, pošto nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Xerdoxo je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Nema dostupnih kliničkih podataka kod djece sa oštećenjem funkcije jetre.

Starija populacija

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih (vidjeti poglavlje 5.2).

Kod pedijatrijskih pacijenata doza se određuje na temelju tjelesne težine.

Spol

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji

Liječenje lijekom Xerdoxo može početi ili biti nastavljeno u bolesnika u kojih može biti potrebna kardioverzija.

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

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom rivaroksabana 15 mg jedanput na dan (ili rivaroksaban 10 mg jedanput na dan za bolesnike s umjerenom oštećenom funkcijom bubrega [klirens kreatinina 30 - 49 mL/min]), dodatno uz inhibitor receptora P2Y₁₂ tokom najdulje 12 mjeseci u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa kojima je potrebna terapija peroralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Xerdoxo kod djece u dobi od 0 do < 18 godina nije utvrđena u indikaciji prevencije inzulta i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijsa. Nisu dostupni podaci. Stoga, ne preporučuje se za primjenu kod djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Način primjene

Odrasli

Xerdoxo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se moraju uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2.).

Drobljenje tableta

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Xerdoxo tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Xerdoxo filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.

Zdrobljena Xerdoxo tableta može se dati kroz želučanu sondu (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Djeca i adolescenti tjelesne težine od 30 kg do 50 kg

Lijek Xerdoxo je za oralnu primjenu.

Pacijentu treba savjetovati da tabletu proguta sa tečnošću. Također, tabletu treba uzeti sa hranom (vidjeti poglavlje 5.2). Tablete treba uzimati u razmaku od otprilike 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povrati unutar 30 minuta nakon primanja doze, pacijentu treba dati novu dozu. Međutim, ukoliko pacijent povrati više od 30 minuta nakon primanja doze, doza se ne smije ponovo primijeniti, a sljedeću dozu je potrebno uzeti prema rasporedu.

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

Drobljenje tableta

Kod pacijenata koji ne mogu progutati cijelu tabletu, potrebno je primijeniti rivaroksaban granule za oralnu suspenziju.

Ukoliko oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze od 15 mg ili 20 mg rivaroksabana, mogu se dati tako što se tableta od 15 mg ili 20 mg zdrobi i pomiješa sa vodom ili kašom od jabuke neposredno prije primjene i primijeni oralnim putem.

Zdrobljena tableta se može dati kroz nazogastričnu ili želučanu sondu (vidjeti poglavlja 5.2 i 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od većeg krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne i intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istovremeno liječenje s bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kad se mijenja antikoagulacijska terapija (vidjeti dio 4.2) ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).

Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Rizik od krvarenja

Kao i s drugim antikoagulantima, u bolesnika koji uzimaju Xerdoxo mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Xerdoxo mora se prekinuti ako se pojavi teško krvarenje (vidjeti dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tokom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni.

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih bolesnika mora se pažljivo pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje razine rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. predoziranje ili hitna operacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci kod djece sa trombozom moždanih vena i vena sinusa, koja imaju infekciju CNS-a (vidjeti poglavlje 5.1). Rizik od krvarenja treba pažljivo procijeniti prije i tokom terapije sa rivaroksabanom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) mogu se značajno povišiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Xerdoxo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 - 29 mL/min. Upotreba se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 mL/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Xerdoxo se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (vidjeti dio 4.5). Lijek Xerdoxo se ne preporučuje kod djece i adolescenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 mL/min/1,73 m²), pošto nisu dostupni klinički podaci.

Interakcije s drugim lijekovima

Primjena lijeka Xerdoxo se ne preporučuje u bolesnika koji istovremeno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Te djelatne supstanice snažni su inhibitori CYP3A4 i P-gp-a i stoga mogu klinički značajno povećati koncentraciju rivaroksabana u plazmi (prosječno 2,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu koja istovremeno primaju sistemsko liječenje sa jakim inhibitorima i CYP 3A4 i P-gp (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako su bolesnici istovremeno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ostali faktori rizika od krvarenja

Kao i s drugim antitromboticima, ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su bolesnici:

- s prirođenim ili stečenim poremećajima krvarenja
- s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
- s drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- s vaskularnom retinopatijom

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- s bronhiektazijama ili anamnezom 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).

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima

Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR).

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da rivaroksaban osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Xerdoxo se ne preporučuje u tih bolesnika.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske klijetke koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (potpornice)

Klinički podaci dostupni su iz intervencijskog ispitivanja s glavnim ciljem ocjene sigurnosti primjene u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske klijetke koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta. Podaci o djelotvornosti u ovoj populaciji su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Nisu dostupni podaci za takve bolesnike s moždanim udarom/tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u povijesti bolesti.

Hemodinamički nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici koji trebaju trombolizu ili plućnu embolektomiju

Xerdoxo se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju jer sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u tim kliničkim situacijama nisu potvrđene.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji mogu rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja može se povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istovremenom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili ponavljajućom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Uoči li se neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. U bolesnika koji primaju antikoagulanse ili koji će ih primati za tromboprofilaksu, ljekar mora prije neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik. Nema kliničkog iskustva s primjenom 20 mg rivaroksabana u ovakvim situacijama.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istovremenom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak. Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato i potrebno ga je procijeniti u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka.

Za vađenje epiduralnog katetera i na temelju općih farmakokinetičkih karakteristika, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati u mlađih bolesnika te 26 sati u starijih

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bolesnika od posljednje primjene rivaroksabana (vidjeti dio 5.2). Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije primjene iduće doze rivaroksabana.

Dogodi li se traumatska punkcija, primjena rivaroksabana mora se odgoditi za 24 sata.

Nema dostupnih podataka o vremenu postavljanja ili uklanjanja neuroaksijalnog katetera kod djece dok su na terapiji sa lijekom Xerdoxo. U takvim slučajevima, potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurških zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Xerdoxo 20 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene ljekara. Ako se postupak ne može odgoditi, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.

Primjena lijeka Xerdoxo mora se nastaviti čim prije nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog ljekara (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

S porastom dobi može biti povećan rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Dermatološke reakcije

Ozbiljne kožne reakcije povezane s primjenom rivaroksabana, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) sindrom, prijavljene su tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Izgleda da su bolesnici pod najvišim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: reakcije nastupaju u većini slučajeva unutar prvih tjedana liječenja. Potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen ssupstancaanjem mjehurića) ili na bilo koji drugi znak preosjetljivosti povezan s lezijama sluznice.

Informacija o pomoćnim supstancama

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije poznat opseg interakcija kod pedijatrijske populacije. Za pedijatrijsku populaciju potrebno je uzeti u obzir podatke o interakcijama dobivene kod odraslih, koji su navedeni u nastavku te upozorenja u poglavlju 4.4.

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavirom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta/2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta/1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Xerdoxo ne preporučuje u bolesnika koji istovremeno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola, ili inhibitore HIV proteaza. Te su djelatne supstanca snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da djelatne supstanca koje snažno inhibiraju samo jedan od putova eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 bilo P-gp, u manjoj mjeri povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Na primjer, klaritromicin (500 mg dvaput na dan), koji se smatra jakim inhibitorom CYP3A4 i umjerenim inhibitorom P-gp-a, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,4 puta. Interakcija s klaritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika (za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

Eritromicin (500 mg triput na dan), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg tri puta na dan) je doveo do

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 2,0 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina aditivan je onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol (400 mg jedanput na dan), koji se smatra umjerenim inhibitorom CYP3A4, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,4 puta i srednje vrijednosti C_{max} 1,3 puta. Interakcija s flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika (za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

S obzirom na to da su dostupni klinički podaci s dronedaronom ograničeni, istodobna primjena s rivaroksabanom mora se izbjegavati.

Antikoagulansi

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (40 mg u jednokratnoj dozi) i rivaroksabana (10 mg u jednokratnoj dozi) uočen je aditivni učinak na potiskivanje aktivnosti faktora Xa, bez ikakvih dodatnih učinaka na rezultate testova zgrušavanja (PV, aPTV). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja, nužan je oprez ako su bolesnici istovremeno liječeni bilo kojim drugim antikoagulantom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.

Kad se rivaroksaban primijenio istovremeno s 500 mg acetilsalicilatne kiseline, nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije.

Klopidogrel (početna doza od 300 mg, potom doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg), ali je uočeno značajno produljenje vremena krvarenja u podskupini bolesnika, koje nije bilo u korelaciji s agregacijom trombocita, s razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

Nužan je oprez ako su bolesnici istovremeno liječeni NSAIL-ima (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, jer ti lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

SSRI-jevi/SNRI-jevi

Kao i s drugim antikoagulantima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja u bolesnika u slučaju istodobne primjene sa SSRI-jevima i SNRI-jevima zbog njihovog zabilježenog učinka na trombocite. Kad su se istovremeno primjenjivali u kliničkom programu rivaroksabana, bile su opažene brojčano više stope većih i manjih klinički značajnih krvarenja u svim liječenim skupinama.

Varfarin

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K, varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produljio je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne vrijednosti INR-a do 12), dok su učinci na aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tokom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i HepTest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtoga dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.

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

Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena rivaroksabana s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za oko 50%, uz istovremeno slabljenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena rivaroksabana s drugim jakim induktorima CYP3A4

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

(npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjene koncentracije rivaroksabana u plazmi. Stoga se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 mora izbjegavati osim ako se bolesnika pažljivo ne promatra zbog mogućih znakova i simptoma tromboze.

Ostali istovremeno primjenjivani lijekovi

Pri istovremenoj primjeni rivaroksabana s midazolamom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp-a), atorvastatinom (supstrat CYP3A4 i P-gp-a) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe) nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Rivaroksaban ne inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP-izoforni, poput CYP3A4.

Laboratorijski parametri

Uočen je utjecaj na parametre zgrušavanja (npr. na PV, aPTV, Heptest), kao što se i očekivalo s obzirom na način djelovanja rivaroksabana (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, Xerdoxo je kontraindiciran tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tokom liječenja rivaroksabanom.

Dojenje

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u dojilja nisu ustanovljene. Podaci dobiveni u životinja indiciraju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga je Xerdoxo kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje lijeka.

Plodnost

Specifična ispitivanja s rivaroksabanom u ljudi radi procjene učinaka na plodnost nisu provedena. U ispitivanjima učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora, nisu uočeni učinci (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Rivaroksaban malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave te neželjene reakcije ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa mašinama.

4.8 Neželjene reakcije

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 pacijenata u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze I bili su izloženi rivaroksabanu.

Tablica 1: Broj ispitivanih bolesnika, ukupne dnevne doze i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

Indikacija	Broj bolesnika*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997	10 mg	39 dana

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje venske tromboembolije i prevencija rekurencije venske tromboembolije kod novorođenčadi rođenih u terminu i djece mlađe od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini kako bi se postigla izloženost slična onoj zabilježenoj kod odraslih liječenih zbog duboke venske tromboze sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno	12 mjeseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	7750	20 mg	41 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istovremeno uz ASK ili ASK i klopido-rel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244	5 mg primijenjenih istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

* Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

**Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u bolesnika koji su primali rivaroksaban bile su krvarenja (vidjeti dio 4.4 i „Opis odabranih neželjenih reakcija“ niže) (Tablica 2). Najčešće prijavljena krvarenja bila su epistaksa (4,5%) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

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

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevencija VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija VTE u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	12,6% bolesnika	2,1% bolesnika
Tretman DVT, PE i prevencija rekurencije	23% bolesnika	1,6% bolesnika
Liječenje venske tromboembolije i prevencija rekurencije venske tromboembolije kod novorođenčadi rođenih u terminu i djece mlađe od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5% bolesnika	4,6% bolesnika
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	28 na 100 bolesnik-godina	2,5 na 100 bolesnik-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	22 na 100 bolesnik-godina	1,4 na 100 bolesnik-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/ BPA-om	6,7 na 100 bolesnik-godina	0,15 na 100 bolesnik-godina**
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/ BPA-om	8,38 na 100 bolesnik-godina#	0,74 na 100 bolesnik-godina***#

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

** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska jer je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja.

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

Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene uz rivaroksaban kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata navedene su niže u Tablici 3, prema klasifikaciji organskih sistema (prema MedDRA-i) i prema učestalosti.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

vrlo rijetko ($< 1/10,000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 3: Sve neželjene reakcije prijavljene u bolesnika u kliničkim ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet* te u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III kod pedijatrijskih pacijenata

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povišen broj trombocita) ^A , trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sistema				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji živčanog sistema				
Omaglica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje konjunktive)				
Srčani poremećaji				
	Tahikardija			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija, hematoma				
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Poremećaji probavnog sistema				
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	Žutica, povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istovremenog		

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	alkalna fosfataza u krvi ^A , povišen GGT ^A	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 sistema i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima ^A	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				
Krvarenje u urogenitalni sistem (uključujući hematuriju i menoragiju ^B), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju Nefropatija povezana sa primjenom antikoagulanasa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Vrućica ^A , periferni edem, smanjenje opće snage i energije (uključujući umor i asteniju)	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizirani edem ^A		
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: uočeno kod prevencije VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena.

B: uočeno kod liječenja duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencije ponovnog javljanja kao vrlo često u žena < 55 godina.

C: uočeno kao manje često kod prevencije aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (nakon perkutane koronarne intervencije).

* U odabranim ispitivanjima faze III primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

prijava štetnih događaja. Nakon analize tih ispitivanja incidencija nuspojava nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih neželjena reakcija

Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) varirat će ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 „Zbrinjavanje krvarenja“). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje, te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tokom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istovremeno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.

Kod primjene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajivanje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana sa primjenom antikoagulanasa. Stoga, pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulans potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Liječenje VTE i prevencija rekurentne VTE

Procjena sigurnosti kod djece i adolescenata se temelji na podacima o sigurnosti iz dva otvorena, aktivno kontrolisana ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Nalazi u pogledu sigurnosti primjene bili su uglavnom slični između rivaroksabana i komparatora u različitim pedijatrijskim dobnim grupama. Ukupno, sigurnosni profil kod 412 djece i adolescenata liječenih sa rivaroksabanom bio je sličan onom zabilježenom kod odrasle populacije i konzistentan u dobnim podgrupama, iako je ta procjena ograničena malim brojem pacijenata.

Kod pedijatrijskih pacijenata, glavobolja (vrlo često, 16,7%), vrućica (vrlo često, 11,7%), epistaksa (vrlo često, 11,2%), povraćanje (vrlo često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povećanje bilirubina (često, 1,5%) i povećani konjugovani bilirubin (manje često, 0,7%) zabilježeni su češće u poređenju sa odraslim. Kao i kod odrasle populacije, menaragija je zabilježena kod 6,6% (često) adolescentica nakon menarhe. Trombocitopenija kakva je bila zabilježena kod odrasle populacije nakon stavljanja lijeka u promet, bila je češća (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima. Neželjeni efekti kod pedijatrijskih pacijenata bili su primarno blage do umjerene težine.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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“). Za djecu su dostupni ograničeni podaci. 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 kod odraslih; međutim, nema dostupnih podataka o suprat terapijskim dozama kod djece.

Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana je dostupan za odrasle, ali nije utvrđen kod djece (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

Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati. Poluvrijeme kod djece, procijenjeno pomoću populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, kraće je (vidjeti poglavlje 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog prokoagulantnog agensa, kao što je koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova kod odraslih i djece koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombiniranog faktora VIIa i titriranje ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da bi protaminsulfat ni vitamin K utjecali na antikoagulacijsku aktivnost rivaroksabana. Iskustvo s primjenom traneksamatne kiseline je ograničeno te nema iskustva s primjenom aminokaproatne kiseline i aprotinina u bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema iskustva o primjeni ovih supstanci kod djece koja uzimaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmodipresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, ATK oznaka: B01AF01.

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon peroralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira ssupstancaanje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite.

Farmakodinamički učinci

U ljudi je uočena o dozi ovisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi ($r = 0,98$) ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati. Očitavanja

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.

U bolesnika koji su dobivali rivaroksaban za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevenciju ponovnog javljanja, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 17 s, a u 5% slučajeva dulje od 32 s, a za 20 mg rivaroksabana uzetog jedanput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 15 s a u 5% slučajeva dulje od 30 s. Kod Cmin (8-16 h nakon uzimanja tablete) protrombinsko vrijeme za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 24 s, a kod doze od 20 mg jedanput na dan (18-30 h nakon uzimanja tablete) u 5% slučajeva protrombinsko vrijeme bilo je manje od 13 s, a u 5% slučajeva dulje od 20 s.

U bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrijske i koji rivaroksaban dobivaju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, trajanje PV-a (Neoplastin) 1-4 sati nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan u 5% slučajeva je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 40 s, a u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka na dan u 5% slučajeva je manje od 10 s, a u 5% slučajeva dulje od 50 s. U najnižoj točki (16-36 h nakon uzimanja tablete) trajanje PV je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 s u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka jedanput na dan je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 s.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih osoba (n=22), ocijenjeni su učinci pojedinačne doze (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 smanjio je srednju vrijednost PV-a, koristeći Neoplastin reagens, za otprilike 1,0 sekundu unutar 30 minuta u usporedbi sa smanjenjem od otprilike 3,5 sekunde zabilježeno PCC-om koji sadrži 4 faktora. Suprotno tome, PCC koji sadrži 3 faktora imao je veći i brži ukupni učinak na poništavanje promjena u endogenom ssupstancaanju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno Heptestom također se produljuju ovisno o dozi, no ti se pokazatelji ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana. Tokom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

PT (neoplastin reagens), aPTT i anti-Xa test (sa kalibriranim kvantitativnim testom) pokazuju usku korelaciju sa koncentracijama u plazmi kod djece. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna, uz nagib pravca blizu 1. Mogu se pojaviti pojedinačna odstupanja prema višim ili nižim vrijednostima anti-Xa u odnosu na odgovarajuće koncentracije u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tokom kliničkog liječenja sa rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indicirano, koncentracije rivaroksabana se mogu izmjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima u µg/l (za raspone opaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi kod djece vidjeti Tabelu 13 u poglavlju 5.2). Donja granica kvantifikacije se mora uzeti u obzir kada se anti-Xa test koristi za kvantifikaciju koncentracija rivaroksabana u plazmi kod djece. Nije uspostavljen prag za učinkovitost ili sigurnost primjene.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrijske

Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske.

U osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ROCKET AF, 14 264 bolesnika dobilo je dozu od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan (15mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina 30-49 ml/min) ili dozu varfarina titiranog na ciljnu INR od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0). Medijan vremena liječenja iznosio je 19 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja iznosilo je najviše 41 mjesec. 34,9% bolesnika uzimalo je acetilsalicilatnu kiselinu, a 11,4% uzimalo je antiaritmike klase III uključujući amiodaron.

Rivaroksaban nije bio inferioran u odnosu na varfarin za primarni kompozitni ishod moždanog udara i sistemske embolije koja nije vezana uz središnji živčani sistem. Kod ispitanika uključenih prema

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

protokolu ispitivanja moždani udar ili sistemska embolija dogodila se u 188 bolesnika na rivaroksabanu (1,71% godišnje) i 241 s varfarinom (2,16% godišnje) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; $P < 0,001$ za neinferiornost). Među svim nasumično odabranim bolesnicima koji su analizirani prema namjeri liječenja (ITT od engl. *Intention to treat*), primarni događaji dogodili su se u 269 bolesnika na rivaroksabanu (2,12% godišnje) i 306 s varfarinom (2,42% godišnje) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; $P < 0,001$ za neinferiornost; $P = 0,117$ za superiornost). Rezultati za sekundarni ishod, hijerarhijski poredanih u analizama prema namjeri liječenja, prikazani su u Tablici 4.

Među bolesnicima u skupini s varfarinom, INR vrijednosti bile su u terapijskom rasponu (2,0 do 3,0) - srednja vrijednost od 55% vremena (medijan, 58%; raspon među kvartilima, 43 do 71). Učinak rivaroksabana nije se razlikovao između razine centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) i kvartila jednakih veličina ($P = 0,74$ za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin iznosio je 0,74 (95% CI, 0,49 do 1,12).

Stopa incidencije za glavni ishod sigurnosti (veća i manja klinički značajna krvarenja) bila je slična za obje skupine bolesnika (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

Populacija uključena u ispitivanje	ITT analize djelotvornosti u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske		
Terapijska doza	Rivaroxaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR-a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost, test superiornosti
Moždani udar i sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sistem	269 (2,12)	306 (2,42)	0.88 (0,74 - 1,03) 0,117
Moždani udar, sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sistem i smrt uzrokovana vaskularnim komplikacijama	572 (4,51)	609 (4,81)	0.94 (0,84 - 1,05) 0,265
Moždani udar, sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sistem, smrt uzrokovana vaskularnim komplikacijama i infarkt miokarda	659 (5,24)	709 (5,65)	0.93 (0,83 - 1,03) 0,158
Moždani udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0.90 (0,76 - 1,07) 0,221
Sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sistem	20 (0,16)	27 (0,21)	0.74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarkt miokarda	130 (1,02)	142 (1,11)	0.91 (0,72 - 1,16) 0,464

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Tablica 5: Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

Populacija uključena u ispitivanje	Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijskom ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Varfarin Titriran do ciljnog INR-a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	HR (95% CI) p-vrijednost
Veća i manja klinički značajna krvarenja	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Veća krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Smrtnost zbog krvarenja*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Krvarenje iz kritičnog organa*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakranijalno krvarenje*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Pad hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzija 2 ili više jedinica koncentrata eritrocita ili pune krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Manja klinički značajna krvarenja	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Smrtnost od svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Sigurnosna populacija, na liječenju

* Nominalno značajno

Dodatno uz ispitivanje faze III ROCKET AF, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte s jednom skupinom (XANTUS), nakon stavljanja lijeka u promet, s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i veće krvarenje. Bilo je uključeno 6704 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijskom u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa središnjim živčanim sistemom (SŽS) u kliničkoj praksi. U ispitivanju XANTUS srednja vrijednost za CHADS₂ rezultata bila je 1,9, a HAS-BLED rezultata 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za CHADS₂ rezultat bila 3,5 te srednja vrijednost za HAS-BLED rezultat 2,8. Veće krvarenje javilo se u 2,1 na 100 bolesnik-godina. Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,2 na 100 bolesnik-godina, a intrakranijalno krvarenje u 0,4 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS zabilježeni su u 0,8 na 100 bolesnik-godina.

Ova opažanja u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet kod više od 162000 pacijenata iz četiri države, rivaroksaban je bio propisan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom fibrilacijom atrijskom. Stopa događaja na 100 pacijent-godine za ishemijski moždani udar bila je 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13). Stopa događaja na 100 pacijent-godine za krvarenja koja su rezultirala hospitalizacijom bile su u rasponu od 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvarenje i 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) za ostala krvarenja.

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji

U 1504 bolesnika (oni koji su prvi put na oralnom antikoagulansu i oni koji su prethodno liječeni oralnim antikoagulansom) s nevalvularnom fibrilacijom atrijskom u kojih je bila dogovorena kardioverzija, provedeno je prospektivno, randomizirano, otvoreno, multicentrično, eksploracijsko ispitivanje sa zaslijepljenom evaluacijom cilja (X-VERT), da bi se usporedili rivaroksaban i VKA s prilagođenom

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

dozom (randomizirani 2:1) za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Korištene su strategije kardioverzije vođene transezofagealnim ehokardiogramom (s prethodnim liječenjem 1 - 5 dana) ili konvencionalne kardioverzije (s prethodnim liječenjem najmanje 3 tjedna). Primarni ishod djelotvornosti (moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS, infarkt miokarda (IM) i kardiovaskularna smrt) pojavio se u 5 (0,5%) bolesnika u skupini na rivaroksabanu (n=978), odnosno u 5 (1,0%) bolesnika u VKA skupini (n=492; RR 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; modificirana ITT populacija). Glavni cilj ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) pojavio se u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) bolesnika na rivaroksabanu (n=988), odnosno VKA (n=499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; sigurnosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje pokazalo je usporedive rezultate djelotvornosti i sigurnosti između skupina liječenih rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (potpornice)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (PIONEER AF-PCI) provedeno je u 2124 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji su bili podvrgnuti PCI-u s postavljanjem stenta za primarnu aterosklerotsku bolest, kako bi se usporedila sigurnost primjene dva režima s rivaroksabanom i jednog režima s antagonistom vitamina K (VKA). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u ukupnom trajanju terapije 12 mjeseci. Bolesnici s moždanim udarom ili TIA-om u anamnezi su bili isključeni.

Skupina 1 primala je 15 mg rivaroksabana jedanput na dan (10 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina 30 - 49 ml/min) uz P2Y12 inhibitor. Skupina 2 primala je 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan uz dvojni antiagregacijsku terapiju, (tj. klopidoogrel u dozi od 75 mg [ili drugi P2Y12 inhibitor] uz nisku dozu acetilsalicilatne kiseline [ASK]) tokom 1, 6 ili 12 mjeseci nakon čega slijedi rivaroksaban u dozi od 15 mg (ili 10 mg za ispitanike s klirensom kreatinina 30 - 49 ml/min) jedanput na dan uz nisku dozu ASK-a. Skupina 3 primala je prilagođenu dozu antagonista vitamina K (VKA) uz dvojni antiagregacijsku terapiju tokom 1, 6 ili 12 mjeseci nakon čega slijedi prilagođena doza antagonista vitamina K (VKA) uz nisku dozu ASK-a.

Primarni ishod sigurnosti, klinički značajna krvarenja, javila su se u 109 (15,7%) ispitanika u prvoj skupini, u 117 (16,6%) u drugoj skupini te u 167 (24,0%) ispitanika u trećoj skupini (prva skupina u odnosu na treću skupinu HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p< 0,001; druga skupina u odnosu na treću skupinu HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p< 0,001). Sekundarni ishod (kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara) javio se u 41 (5,9%) ispitanika u prvoj skupini, u 36 (5,1%) u drugoj skupini te u 36 (5,2%) u trećoj skupini. Svaki od režima s rivaroksabanom pokazao je značajno smanjenje klinički značajnih krvarenja u usporedbi s VKA režimom u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji su se podvrgnuli PCI-u s postavljanjem stenta.

Primarni cilj PIONEER AF-PCI ispitivanja bio je ocjena sigurnosti primjene. Podaci o djelotvornosti (uključujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije

Klinički program za rivaroksaban bio je osmišljen da se dokaže djelotvornost rivaroksabana u početnom i kontinuiranom liječenju akutne duboke venske tromboze i plućne embolije te prevenciji ponovnog javljanja.

Ispitano je preko 12 800 bolesnika u četiri randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), te je dodatno provedena unaprijed definirana objedinjena analiza ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE. Ukupno kombinirano trajanje liječenja kroz sva ispitivanja bilo je do 21 mjesec.

U ispitivanju Einstein DVT ispitivano je liječenje duboke venske tromboze i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije (bolesnici sa simptomatskom plućnom embolijom nisu uključeni u ovo ispitivanje) na 3449 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za prva 3 tjedna liječenja akutne duboke venske tromboze primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

U ispitivanju Einstein PE ispitivano je liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije na 4832 bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za početno liječenje akutne plućne embolije primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan kroz tri tjedna, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

U ispitivanju Einstein Extension proučavana je prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u 1197 bolesnika s dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom. Liječenje je trajalo dodatnih 6 ili 12 mjeseci, u bolesnika koji su završili 6 do 12 mjeseci liječenja radi venske tromboembolije, ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača. Terapija rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan uspoređena je s placebom.

U ispitivanjima Einstein DVT, PE i Extension koristili su se isti unaprijed određeni primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti. Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je definiran kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze, plućne embolije bez smrtnog ishoda te smrtnih ishoda svih uzroka.

U ispitivanju Einstein Choice, ispitivana je prevencija plućne embolije sa smrtnim ishodom ili simptomatske ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije bez smrtnog ishoda u 3396 bolesnika s potvrđenom simptomatskom dubokom venskom trombozom i/ili plućnom embolijom koji su završili 6 do 12 mjeseci antikoagulacijskog liječenja. Bolesnici s indikacijom za kontinuiranom terapijski doziranom antikoagulacijom bili su isključeni iz ispitivanja. Liječenje je trajalo do 12 mjeseci ovisno o datumu randomizacije pojedinog bolesnika (medijan: 351 dan). Rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan i rivaroksaban od 10 mg jedanput na dan bili su uspoređeni sa 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan.

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda.

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti Tablicu 6) dokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti ($p < 0,0001$ (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i veća krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda 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 u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 189 dana, te 55,4% vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 3 mjeseca, 60,1% u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 6 mjeseci i 62,8% u vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u cilnom INR rasponu od 2,0-3,0) u tercilima jednakih veličina i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,932$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,69 (95% CI: 0,35-1,35). Stope incidencije za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) kao i za sekundarni ishod sigurnosti (veća krvarenja) bile su slične u obje liječene skupine.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein DVT

Populacija uključena u ispitivanje		3449 bolesnika sa simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom	
Terapijska doza i trajanje liječenja		Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1718
Simptomatski ponavljajući VTE*		36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomatski ponavljajući PE		20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomatski ponavljajući DVT		14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomatski PE i DVT		1	0
PI_Text091421_1	18.03.2025 - Updated: 18.03.2025		Page 21 of 32

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	(0,1%)	
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Veća ili klinički značajna manja krvarenja	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Veća krvarenja	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

* $p < 0,0001$ (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 Tablicu 7) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti ($p=0,0026$ (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 1,123 (0,749 - 1,684)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i veća krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,849 ((95% CI: 0,633 - 1,139), nominalna p vrijednost $p=0,275$). INR vrijednosti bile su unutar terapijskog raspona - srednja vrijednost od 63% vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 215 dana, te 57%, 62% i 65% vremena kod skupina s planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0 - 3,0) u jednako velikim tercilima i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,082$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Stope incidencije za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) bile su nešto niže u skupini liječenoj rivaroksabanom (10,3% (249/2412)) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/antagonistom vitamina K (11,4% (274/2405)). Incidencija sekundarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja) bila je niža u skupini liječenoj rivaroksabanom (1,1% (26/2412)) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/antagonistom vitamina K (2,2% (52/2405)) uz omjer hazarda od 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein PE

Populacija uključena u ispitivanje	4832 bolesnika s akutnom simptomatskom plućnom embolijom	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=2419	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=2413
Simptomatski ponavljajući VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomatski ponavljajući PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomatski ponavljajući DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomatski PE i DVT	0	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Veće krvarenje	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

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

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz objedinjene analize ispitivanja faze III Einstein DVT i Einstein PE

Populacija uključena u ispitivanje	8281 bolesnik s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=4131
Simptomatski ponavljajući VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatski ponavljajući PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatski ponavljajući DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatski PE i DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Veće krvarenje	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 1,75); omjer hazarda: 0,886 (0,661 - 1,186)

Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i veća krvarenja) objedinjene analize prijavljena je uz omjer hazarda od 0,771 (95% CI: 0,614 - 0,967), nominalna p vrijednost $p=0,0244$).

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti Tablicu 9) rivaroksaban je bio superioran placebo kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja) postojala je neznčajna brojčano viša stopa incidencija u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u usporedbi s placebo. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) pokazao je više stope u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u odnosu na placebo.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Extension

Populacija uključena u ispitivanje	1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajuće venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban ^{a)} 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
Simptomatski ponavljajući VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatski ponavljajući PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatski ponavljajući DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Veća krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna manja krvarenja	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U ispitivanju Einstein Choice (vidjeti Tablicu 10) rivaroksaban 20 mg i rivaroksaban 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih rivaroksabanom 20 mg i rivaroksabanom 10 mg jedanput na dan u usporedbi s acetilsalicilatnom kiselinom od 100 mg.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Choice

Populacija uključena u ispitivanje	3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan N=1107	Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan N=1127	Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan N=1131
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sistem	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna manja krvarenja	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Simptomatski ponavljajući VTE ili veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominalni)

++ Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali ponavljajuću vensku tromboemboliju, veće krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban je stopa većeg krvarenja bila 0,7%, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama bolesnika, uključujući dob, rak i poremećaj funkcije bubrega. Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmjerene početne razlike, ali ostati ometajući faktori (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za usporedbu rivaroksabana i standardne terapije bili su za veće krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet kod više od 40000 pacijenata bez kancera u anamnezi, iz četiri države, rivaroksaban je bio propisan za liječenje ili prevenciju duboke venske tromboembolije i plućne embolije. Stope događaja na 100 pacijent-godine za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije bile su 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 pacijent-godine za krvarenja koja su rezultirala hospitalizacijom bile su u rasponu od 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 i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) za ostala krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Liječenje VTE i prevencija rekurencije VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Ukupno 727 djece sa potvrđenom akutnom VTE, od kojih je 528 primilo rivaroksaban ispitivano je u 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih ispitivanja. Doziranje prilagođeno tjelesnoj težini kod pacijenata u dobi od rođenja do manje od 18 godina rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu sličnu onoj zabilježenoj kod odraslih pacijenata sa DVT liječenih sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno, kako je potvrđeno u ispitivanju faze III (vidjeti poglavlje 5.2).

Ispitivanje faze III EINSTEIN Junior je bilo randomizirano, aktivno kontrolisano, otvoreno multicentrično kliničko ispitivanje kod 500 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od rođenja do manje od 18 godina) sa potvrđenom akutnom VTE. Bilo je 276 djece u dobi od 12 do manje od 18 godina, 101 dijete u dobi od 6 do manje od 12 godina, 69 djece u dobi od 2 do manje od 6 godina i 54 djeteta u dobi manje od 2 godine.

Prvi VTE je bio klasificiran ili kao VTE povezan sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 37/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i vena sinusa (CVST; 74/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 43/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator) ili kao svi drugi uključujući DVT i PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban, 85/165 pacijenata u grupi koja je primala komparator). Najčešća manifestacija prve tromboze kod djece u dobi od 12 do manje od 18 godina bila je ne-CVC-VTE, i to kod 211 (76,4%) djece; kod djece u dobi od 6 do manje od 12 godina te u dobi od 2 do manje od 6 godina bila je CVST, i to kod 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) djece; kod djece u dobi manje od 2 godine bila je CVC-VTE, i to kod 37 (68,5%) djece. Nije bilo djece mlađe od 6 mjeseci sa CVST u grupi koja je primala rivaroksaban. 22 pacijenta sa CVST imalo je infekciju centralnog nervnog sistema (13 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 9 pacijenata u grupi koja je primala komparator).

VTE je bila izazvana trajnim, prolaznim ili i trajnim i prolaznim faktorima rizika kod 438 (87,6%) djece.

Pacijenti su prvo liječeni sa terapijskim dozama nefrakcioniranog heparina (UFH), niskomolekularnog heparina (LMWH) ili fondaparinuksa tokom najmanje 5 dana, a zatim su bili randomizirani u odnosu 2:1 ili u grupu koja je primala rivaroksaban u dozama prilagođenim tjelesnoj težini ili u grupu koja je primala komparator (heparine, antagonist vitamina K) u glavnom periodu ispitivanja liječenja od 3 mjeseca (1 mjeseca za djecu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE). Po završetku glavnog perioda ispitivanog liječenja ponovljena je dijagnostička slikovna pretraga, provedena na početku ispitivanja, ukoliko je to bilo klinički moguće. Ispitivano liječenje se moglo zaustaviti u toj tački ili se prema procjeni ispitivača moglo nastaviti do ukupno 12 mjeseci (za djecu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE do 3 mjeseca).

Primarni ishod učinkovitosti je bila simptomatska rekurentna VTE. Primarni ishod sigurnosti je bila kompozitna mjera sastavljena od velikog krvarenja i klinički značajnog manjeg krvarenja (CRNMB). Svi ishodi učinkovitosti i sigurnosti bili su procijenjeni od strane nezavisnog odbora zaslijepljenog na dodijeljeno liječenje. Rezultati učinkovitosti i sigurnosti su prikazani u nastavku u Tabelama 11 i 12.

U grupi koja je primala rivaroksaban rekurentna VTE se pojavila kod 4 od 335 pacijenata, a u grupi koja je primala komparator kod 5 od 165 pacijenata. Kompozitna mjera sastavljena od velikog krvarenja i klinički značajnog manjeg krvarenja (CRNMB) bila je prijavljena kod 10 od 329 pacijenata (3%) liječenih sa rivaroksabanom i kod 3 od 162 pacijenta (1,9%) liječenih sa komparatorom. Neto

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

klinička korist (simptomatska rekurentna VTE plus događaji velikog krvarenja) u grupi koja je primala rivaroksaban prijavljena je kod 4 od 335 pacijenata, a u grupi koja je primala komparator kod 7 od 165 pacijenata. Normalizacija opterećenjima trombima na ponovljenim slikovnim pretragama pojavila se kod 128 od 335 pacijenata liječenih sa rivaroksabanom te kod 43 od 165 pacijenata u grupi koja je primala komparator. Ovi rezultati su bili uglavnom slični među dobnim grupama. U grupi koja je primala rivaroksaban bilo je 119 (36,2%) djece sa bilo kakvim krvarenjem nastalim tokom liječenja, a u grupi koja je primala komparator 45 (27,8%) djece.

Tablica 11: Rezultati učinkovitosti na kraju glavnog perioda liječenja

Događaj	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Rekurentna VTE (primarni ishod učinkovitosti)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Kompozitna mjera: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	5 (1.5%, 95% CI 0.6% - 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% - 7.6%)
Kompozitna mjera: simptomatska rekurentna VTE + asimptomatsko pogoršanje + bez promjene na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	21 (6.3%, 95% CI 4.0% - 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% - 17.4%)
Normalizacija na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Kompozitna mjera: simptomatska rekurentna VTE + veliko krvarenje (neto klinička korist)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Plućna embolija sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	1 (0.3%, 95% CI 0.0% - 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% - 3.1%)

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

Tablica 12: Rezultati sigurnosti na kraju glavnog perioda liječenja

	Rivaroksaba n N=329*	Komparator N=162*
Kompozitna mjera: veliko krvarenje + klinički značajno manje krvarenje (CRNMB) (primarni ishod sigurnosti)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Veliko krvarenje	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Bilo kakvo krvarenje nastalo tokom liječenja	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF (eng. safety analysis set) = skup podataka za analizu sigurnosti, sva djeca koja su bila randomizirana i koja su primila najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka

Profil učinkovitosti i sigurnosti rivaroksabana je bio uveliko sličan između pedijatrijske populacije sa VTE i odrasle populacije sa DVT/PE; međutim, udio ispitanika sa bilo kakvim krvarenjem bio je veći u pedijatrijskoj populaciji sa VTE u poređenju sa odraslom populacijom sa DVT/PE.

Bolesnici s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomiziranom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzoriranom od strane ispitivača, sa zaslijepljenom procjenom mjera ishoda, rivaroksaban je uspoređen s varfarinom u bolesnika s anamnezom tromboze kojima je dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom te imaju visok rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 bolesnika završeno prijevremeno zbog velikog broja događaja u skupini koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost razdoblja praćenja iznosila je 569 dana. U skupinu koja je primala 20 mg

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

rivaroksabana randomizirano je 59 ispitanika (15 mg u bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min), a u skupinu koja je primala varfarin 61 bolesnik (INR 2,0 - 3,0). Tromboembolijski događaji pojavili su se u 12% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. U 4 bolesnika (7%) iz skupine koja je primala rivaroksaban i 2 bolesnika (3%) iz skupine koja je primala varfarin došlo je do velikog krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži rivaroksaban u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sljedeće informacije se temelje na podacima dobivenim kod odraslih.

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

Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80%-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{max} rivaroksabana pri dozi od 2,5 mg i 10 mg.

Zbog smanjenog opsega apsorpcije utvrđena je peroralna bioraspoloživost od 66% za tablete od 20 mg na prazan želudac. Kada se rivaroksaban tablete od 20 mg uzmu zajedno s hranom, primjećuje se povećanje srednje vrijednosti područja ispod krivulje za 39% u usporedbi s uzimanjem tablete na prazan želudac, što indicira gotovo potpunu apsorpciju i visoku peroralnu bioraspoloživost.

Rivaroksaban tablete od 15 mg i 20 mg moraju se uzimati s hranom (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do 15 mg jedanput na dan na prazan želudac.

Rivaroksaban tablete od 10 mg, 15 mg i 20 mg na pun želudac pokazuju proporcionalnost s dozom.

Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povišenjem doze.

Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% to 40%.

Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu.

Zabilježeno je smanjenje AUC za 29% i C_{max} za 56% u usporedbi s tabletom kad se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno smanji kad se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete umiješane u kašu od jabuke ili suspendirane u vodi i primijenjene putem želučane sonde nakon čega je uslijedio tekući obrok, u usporedbi s cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati ovog ispitivanja bioraspoloživosti vjerojatno su primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

Pedijatrijska populacija

Djeca su primila rivaroksaban u tableti tokom ili neposredno nakon dohrane ili uzimanja hrane te uz odgovarajuću količinu tečnosti kako bi se osiguralo pouzdano doziranje kod djece. Kao i kod odraslih, i kod djece se rivaroksaban brzo apsorbira nakon oralne primjene u obliku tablete. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene kod djece, tako da apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod djece nije poznata. Pronađeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti za povećanje doza (u mg/kg tjelesne težine), što upućuje na ograničenja apsorpcije za veće doze, čak i kada se uzimaju zajedno sa hranom.

Rivaroksaban 15 mg tablete se trebaju uzimati sa dohranom ili hranom (vidjeti poglavlje 4.2).

Distribucija

Stupanj vezanja na proteine plazme u ljudi je visok, oko 92% do 95%, pri čemu je glavna komponenta na koju se veže serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu V_{ss} iznosi oko 50 litara.

Pedijatrijska populacija

PI_Text091421_1	18.03.2025 - Updated: 18.03.2025	Page 27 of 32
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nema dostupnih podataka o vezivanju rivaroksabana za proteine plazme specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece. Vss procijenjen pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja kod djece (raspon dobi od 0 do manje od 18 godina) nakon oralne primjene rivaroksabana zavisi od tjelesne težine i može se opisati alometrijskom funkcijom, sa prosjekom od 113 l za ispitanika sa tjelesnom težinom od 82,8 kg.

Biotransformacija i eliminacija

Oko 2/3 primijenjene doze rivaroksabana metabolički se razgradi, od čega se oko polovina eliminira bubrezima, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno putem bubrega u urin u obliku nepromijenjene djelatne supstancai, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.

Rivaroxaban se metabolizira pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izofarmama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja *in vitro* pokazala su da je rivaroxaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. *P-glycoprotein*) i BCRP-a (engl. *breast cancer resistance protein*).

Nepromijenjeni rivaroxaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroxaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenske primijenjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s poluvremenom od 5 do 9 sati u mlađih pojedinaca, a 11 do 13 sati u starijih.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece. CL procijenjen pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja kod djece (raspon dobi od 0 do manje od 18 godina) nakon oralne primjene rivaroksabana zavisi od tjelesne težine i može se opisati alometrijskom funkcijom, sa prosjekom od 8 l/h za ispitanika sa tjelesnom težinom od 82,8 kg. Geometrijske srednje vrijednosti za poluvremena dispozicije ($t_{1/2}$) procijenjene pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja smanjuju se sa smanjivanjem dobi i u rasponu su od 4,2 h kod adolescenata do približno 3 h kod djece u dobi od 2 do 12 godina, pa do 1,9 h i 1,6 h kod djece u dobi od 0,5 do manje od 2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

Posebne populacije

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici između bolesnika i bolesnica. Eksplorativna analiza nije pokazala značajne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dječaka i djevojčica.

Starija populacija

Stariji bolesnici su bili izloženi većim plazmatskim koncentracijama nego mlađi, pri čemu je srednja vrijednost AUC bila oko 1,5 puta veća, uglavnom zbog smanjenog (vidljivog) ukupnog i renalnog klirensa. Dozu ne treba prilagođavati.

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

Krajnosti u tjelesnoj težini (< 50 kg ili > 120 kg) samo su malo utjecale na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Dozu ne treba prilagođavati.

Kod djece, rivaroxaban se dozira na temelju tjelesne težine. Eksplorativna analiza nije pokazala značajan utjecaj pothranjenosti ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu kod djece.

Međurasne razlike

Nisu uočene klinički značajne međurasne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici rivaroksabana između bijelih, afroameričkih, latinoameričkih, japanskih i kineskih bolesnika.

Eksplorativna analiza nije pokazala značajne međuetničke razlike u izloženosti rivaroksabanu između japanske, kineske ili azijske djece izvan Japana i Kine u poređenju sa odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija A) uočene su samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana prosječno 1,2 puta),

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

što je bilo približno usporedivo s vrijednostima u odgovarajuće zdrave kontrolne skupine. U bolesnika s cirozom s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija B) srednja vrijednost AUC rivaroksabana značajno se povećala 2,3 puta u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca. AUC nevezanog rivaroksabana povećao se 2,6 puta. U tih se bolesnika smanjila i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, slično kao i u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega.

Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se za faktor 2,6 u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. PV se slično produljio za faktor 2,1. Bolesnici s umjereno oštećenom funkcijom jetre bili su osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo većim nagibom krivulje odnosa FK/FD između koncentracije i PV-a.

Rivaroksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka kod djece sa oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Postojalo je povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, sudeći prema izmjerenim vrijednostima klirensa kreatinina. U osoba s blago (klirens kreatinina 50 - 80 ml/min), umjereno (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) povećale su se, redom, 1,4, 1,5 i 1,6 puta. Odgovarajući porast farmakodinamičkih učinaka bio je izraženiji. U osoba s blago, umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se, redom, za faktor 1,5, 1,9 i 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Slično tome, PV se produljio, redom, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za bolesnike s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 - 29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Nema dostupnih kliničkih podataka kod djece u dobi od 1 godine ili starije sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 mL/min/1,73 m²).

Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika koji primaju 20 mg rivaroksabana jedanput na dan za liječenje akutne duboke venske tromboze (DVT) geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2-4 h i oko 24 h nakon doze bila je 215 (22 - 535) i 32 (6 - 239) mcg/l (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja).

Kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom VTE koji su primali rivaroksaban u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini, što je dovelo do izloženosti sličnoj onoj kod odraslih pacijenata sa DVT koji su primali dozu od 20 mg jednom dnevno, geometrijske srednje koncentracije (90% interval) u vrijeme uzimanja uzoraka, koje približno predstavljaju maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja, sažeto su prikazane u Tabeli 13.

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

Vremenski intervali								
jednom dnevno	N	12 - < 18 godina	N	6 - < 12 godina				
2.5 - 4 h poslije doziranja	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20 - 24 h poslije doziranja	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

a								
dvaput dnevno	N	6 - < 12 godina	N	2 - < 6 godina	N	0.5 - < 2 godina		
2.5 - 4 h poslije doziranja	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	nije izračunato		
10 - 16 h poslije doziranja	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (nije izračunato)		
triput dnevno	N	2 - < 6 godina	N	rođenje - < 2 godine	N	0.5 - < 2 godine	N	rođenje - < 0.5 godina
0.5 - 3 h poslije doziranja	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7 - 8 h poslije doziranja	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

Vrijednosti manje od donje granice kvantifikacije (LLOQ, eng. lower limit of quantification) zamijenjene su vrijednostima $\frac{1}{2}$ LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0.5 µg/l).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos između plazmatskih koncentracija rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5 - 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom Emax. Podaci za PV općenito se bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenima za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV koristio Neoplastin, početni PV iznosio je oko 13 s, a nagib pravca bio je oko 3 do 4 s/(100 mcg/l). Rezultati analize FK/FD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u indikaciji prevencije inzulta i sistemske embolije kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Učinci primijećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze uglavnom su posljedica pojačanog farmakodinamičkog djelovanja rivaroksabana. U štakora su pri klinički relevantnim razinama izloženosti primijećene povišene razine IgG i IgA u plazmi.

U štakora nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost vezanu uz farmakološki način djelovanja rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Pri klinički relevantnim koncentracijama u plazmi primijećene su embrio-fetalna toksičnost (postimplantacijski gubitak, usporeno/ubrzano okoštavanje, višestruke svijetle mrlje u jetri), te povećana incidencija čestih malformacija, kao i promjene na posteljici. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora uočena je smanjena održivost potomstva pri dozama koje su bile toksične za gravidne ženke.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Rivaroksaban je ispitivan na juvenilnim štakorima tretiranim od 4. postnatalnog dana u trajanju do 3 mjeseca, pokazujući povećanje krvarenja u periinzularnom području koje ne zavisi od doze. Nisu zabilježeni dokazi toksičnosti specifični za određeni organ.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalinična
makrogol
poloksamer
natrijev laurilsulfat
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidalni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete

hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC prozirna folija//Al folija), kalendarska pakiranja: 28 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Kartica s upozorenjima za bolesnika nalazi se u svakom pakovanju lijeka.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

Drobljanje tableta

Tablete rivaroksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 50 ml vode te primijeniti kroz nazogastričnu sondu ili želučanu sondu za hranjenje nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je potrebno isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu oslobađanja djelatne tvari, potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom, a time smanjenom izloženošću djelatnoj tvari. Nakon primjene doze pripremljene od zdrobljenih tableta rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg odmah mora uslijediti enteralna prehrana.

6.7. Režim izdavanja

PI_Text091421_1	18.03.2025 - Updated: 18.03.2025	Page 31 of 32
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Xerdoxo 20 mg filmom obložena tableta (28 filmom obloženih tableta): 04-07.3-2-3507/25 od 16.01.2026.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.01.2026.