

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOGLIJEKA

RIVER 20 mg film tablete
rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat i alura crveno (E129).

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete su tamnocrvene boje, okruglog oblika, bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više faktora rizika poput kongestivnog zatajenja 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 pacijenata (vidjeti dio 4.4. za hemodinamički nestabilne pacijente s plućnom embolijom).

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija ponavljajuće VTE u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina i tjelesne težine veće od 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulantima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih

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

Liječenje lijekom RIVER 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, pacijent mora odmah uzeti RIVER, 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 u odraslih

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

Potrebno je razmotriti kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) u pacijenata s dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom, provociranima glavnim prolaznim faktorima rizika (tj. nedavnim velikim hirurškim zahvatom ili traumom). Duže trajanje liječenja je potrebno razmotriti u pacijenata 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 produžena 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 pacijenata 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 produžene prevencije s lijekom RIVER 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti RIVER u dozi od 20 mg jedanput na dan.

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

| | Period | 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 periodu uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), pacijent mora uzeti RIVER odmah kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka RIVER u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan pacijent mora nastaviti redovno uzimati 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u periodu uzimanja lijeka jedanput na dan, pacijent mora uzeti RIVER 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 venske tromboembolije i prevencija ponavljajuće venske tromboembolije u djece i adolescenata

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

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

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

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

U djece i adolescenata treba nastaviti liječenje najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produžiti do 12 mjeseci, kada je to klinički neophodno. Nema dostupnih podataka u djece koji bi išli u prilog smanjenja doze nakon 6 mjeseci liječenja. Za svakog pojedinog pacijenta potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika kontinuirane terapije nakon 3 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od ponavljajuće tromboze naspram potencijalnog rizika od krvarenja.

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

Prelazak pacijenata s antagonistima vitamina K (VKA) na RIVER

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: liječenje antagonistima vitamina K mora se prekinuti i započeti liječenje lijekom RIVER kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) $\leq 3,0$.
- Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponovnog javljanja u odraslih i liječenje venske tromboembolije i prevencija ponovnog javljanja u pedijatrijskih pacijenata: liječenje antagonistima vitamina K mora se prekinuti i započeti liječenje lijekom RIVER kada je INR $\leq 2,5$. Kada pacijenti prelaze s terapije antagonistima vitamina K na RIVER, vrijednosti INR-a lažno će se povećati nakon uzimanja lijeka RIVER. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka RIVER i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5.).

Prelazak pacijenata s lijeka RIVER na antagoniste vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prelaska s lijeka RIVER na antagoniste vitamina K.

Tokom prelaska na zamjenski antikoagulans, potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da RIVER može pridonijeti povišenom INR-u. U pacijenata koji prelaze s lijeka RIVER na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istovremeno, dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$.

Tokom prvih dva dana perioda prebacivanja, mora se koristiti standardno početno doziranje antagonistima vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonistima vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok pacijenti istovremeno uzimaju RIVER 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 RIVER. Nakon što se RIVER ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5. i 5.2.).

Pedijatrijski pacijenti:

Potrebno je da djeca, koja prelaze s lijeka RIVER na antagonist vitamina K, nastave primjenjivati RIVER još 48 sati nakon uzimanja prve doze antagonistima vitamina K. Nakon 2 dana istovremene primjene, potrebno je odrediti INR prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka RIVER. Savjetuje se nastaviti s istovremenom primjenom lijeka RIVER i antagonistima vitamina K sve dok INR ne bude $\geq 2,0$. Nakon prekida primjena lijeka RIVER, INR se može pouzdano odrediti 24 sata nakon uzimanja zadnje doze (vidjeti tekst iznad i dio 4.5.).

Prelazak pacijenata s parenteralnih antikoagulanasa na RIVER

U odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena lijeka RIVER od 0 do 2 sata prije nego što će biti sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularni heparini) ili u vrijeme ukidanja kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

Prelazak pacijenata s lijeka RIVER na parenteralne antikoagulanse

Potrebno je prekinuti primjenu lijeka RIVER i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka RIVER.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli:

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

U pacijenata 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 pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2.);
- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije: pacijente se mora liječiti dozom od 15 mg dvaput na dan, prve 3 sedmice. 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 pacijenata

Odobreno
ALMBIH
11.6.2024.

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 uslovima (vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.).

Kad je preporučena doza 10 mg jedanput na dan, nije potrebno prilagođavanje preporučene doze.

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

Pedijatrijska populacija:

- Djeca i adolescenti s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m²): nije potrebno prilagođavanje doze, na temelju podataka u odraslih i ograničenih podataka u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 5.2.);
- Djeca i adolescenti s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije <50 ml/min/1,73 m²): rivaroksaban se ne preporučuje, jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

RIVER je kontraindiciran u pacijenata s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.). Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

Starija populacija

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2.).

Tjelesna težina

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2.).

U pedijatrijskih pacijenata doza se određuje na osnovu tjelesne težine.

Spol

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2.).

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Liječenje lijekom RIVER može početi ili biti nastavljeno u pacijenata u kojih može biti potrebna kardioverzija.

Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), u pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima, liječenje lijekom RIVER treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije da bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.). Za sve pacijente, prije kardioverzije mora se zatražiti potvrda da je pacijent uzimao RIVER 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 pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Pacijenti s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. Percutaneous Coronary Intervention) s postavljanjem stenta (podupirača)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka RIVER 15 mg jedanput na dan (ili RIVER 10 mg jedanput na dan za pacijente s umjereno oštećenom funkcijom bubrega [klirens kreatinina 30-49 ml/min]), dodatno uz inhibitor receptora P2Y12, tokom najduže 12 mjeseci u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske kojima je potrebna terapija oralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka RIVER u djece u dobi od 0 do <18 godina nisu ustanovljene za indicaciju prevencija moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske.

Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje primjena u djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim liječenja VTE i prevencije ponavljajuće VTE.

Način primjene

Odrasli

RIVER je namijenjen za oralnu primjenu.

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

Drobljenje tableta

Za pacijente koji ne mogu progutati cijelu tabletu, RIVER tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja, te primijeniti oralno. Nakon primjene zdrobljenih RIVER film tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti uzimanje hrane.

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

**Odobreno
ALMBIH
11.6.2024.**

Djeca i adolescenti tjelesne težine veće od 50 kg

RIVER je namijenjen za oralnu primjenu.

Pacijenta treba savjetovati da tabletu proguta s tečnosti. Također ju je potrebno uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2.). Tablete treba uzimati s razmakom od približno 24 sata.

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

Tableta se ne smije prelomiti pri pokušaju da se dobije dio doze iz tablete.

Drobljenje tableta

U pacijenata koji ne mogu progutati cijelu tabletu, trebalo bi primijeniti lijek koji sadrži rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, može ih se dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg zdrobi i pomiješa s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja i primijeni oralno.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju 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 neoplazme s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj 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 pacijente 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 primjeni

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

Rizik od krvarenja

Kao i s drugim antikoagulansima, u pacijenata koji uzimaju RIVER mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka RIVER 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 pri poređenju 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 podgrupa pacijenata, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih pacijenata 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 rivaroksanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje nivoa rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. predoziranje ili hitna operacija (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih pacijenata s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) mogu se značajno povisiti nivoi rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. RIVER se mora primjenjivati s oprezom u pacijenata s klirensom kreatinina 15 - 29 ml/min. Upotreba se ne preporučuje u pacijenata s klirensom kreatinina <15 ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). RIVER se mora primjenjivati s oprezom u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (vidjeti dio 4.5.). RIVER se ne preporučuje u djece i adolescenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije <50 ml/min/1,73 m²), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

Interakcije s drugim lijekovima

Primjena lijeka RIVER se ne preporučuje u pacijenata koji istovremeno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Te aktivne supstance su snažni 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 u djece koja primaju istovremenu sistemsku terapiju s jakim inhibitorima CYP 3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez ako su pacijenti istovremeno liječeni lijekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilatna kiselina i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U pacijenata koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dio 4.5.).

Ostali faktori rizika od krvarenja

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

- 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;
- s bronhiektazijama ili anamnezom plućnog krvarenja.

Pacijenti s karcinomom

Pacijenti s malignom bolešću mogu istovremeno imati i povišen rizik od krvarenja i tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja treba provesti individualno za svakog pacijenta s aktivnim karcinomom, ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani s povišenim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksanom.

U pacijenata s malignim neoplazmama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima

Rivaroksan se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *Transcatheter Aortic Valve Replacement*, TAVR). Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ispitivane u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tome da rivaroksan osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini pacijenata. Liječenje lijekom RIVER se ne preporučuje u tih pacijenata.

Pacijenti s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *Direct Acting Oral Anticoagulants*, DOAC), uključujući

rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju u pacijenata 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 pri poređenju s terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti s nevalvularnom fibrilacijom atriya, koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (podupirača)
Klinički podaci dostupni su iz intervencijskog ispitivanja s glavnim ciljem ocjene sigurnosti primjene u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 pacijente s moždanim udarom / tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u historiji bolesti.

Hemodinamički nestabilni pacijenti s plućnom embolijom ili pacijenti, koji trebaju trombolizu ili plućnu embolektomiju

RIVER se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u pacijenata 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, pacijenti koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija, izloženi su riziku od 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 utiču na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili ponavljajućom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U pacijenata 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 pacijenata 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, nije poznato tačno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog pacijenata i potrebno ga je procijeniti u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka.

Za vađenje epiduralnog katetera i na temelju opštih farmakokinetičkih karakteristika, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati u mlađih pacijenata, te 26 sati u starijih pacijenata 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 kada se djeci smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji rivaroksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih procedura i hirurških intervencija

Ako je potrebna invazivna procedura ili hirurška intervencija, RIVER 20 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije intervencije, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene ljekara.

Ako se procedura ne može odgoditi, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Primjena lijeka RIVER mora se nastaviti čim prije nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom 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 pacijenti pod najvišim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: reakcije nastupaju u većini slučajeva unutar prvih sedmica liječenja. Potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem mjehurića) ili na bilo koji drugi znak preosjetljivosti povezan s lezijama sluznice.

Informacija o pomoćnim supstancama

RIVER sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek. RIVER sadrži boju alura crveno (E129), koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (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 RIVER ne preporučuje u pacijenata koji istovremeno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola, ili inhibitore HIV proteaza. Te su aktivne supstance snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4.).

Očekuje se da aktivne supstance 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 pacijenata, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih pacijenata (za pacijente 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 pacijenata, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih pacijenata. U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg tri puta na dan) je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta pri poređenju 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 pri poređenju s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina aditivan je učinku oštećenja 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 pacijenata, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih pacijenata (za pacijente s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4.).

S obzirom na to da su dostupni klinički podaci s dronedaronom ograničeni, istovremena 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 uticao na farmakokinetiku rivaroksabana. Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ako su pacijenti istovremeno liječeni bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istovremene primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produženje 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 produženje vremena krvarenja u podskupini pacijenata, koje nije bilo u korelaciji s agregacijom trombocita, s nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

Potreban je oprez ako su pacijenti 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 antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata u slučaju istovremene 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 grupama.

Varfarin

Prelazak pacijenata s antagonist 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) produžio 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 perioda, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i HepTest, jer na njih varfarin ne utiče. 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 perioda, može se koristiti mjerenje INR-a kod C_{min} rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utiče na ovaj test u to vrijeme. Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena rivaroksabana s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za oko 50%, uz istovremeno slabljenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istovremena primjena rivaroksabana s drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjene koncentracije rivaroksabana u plazmi. Stoga se istovremena primjena jakih induktora CYP3A4 mora izbjegavati osim ako se pacijenata 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 uticaj 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 na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz placentu, RIVER 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 kod životinja indiciraju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga je RIVER kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti dio 4.3.). Mora se donijeti odluka o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lijekom.

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Rivaroksaban malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljena su neželjena djelovanja poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) (vidjeti dio 4.8.). Pacijenti u kojih se jave ta neželjena djelovanja, ne smiju upravljati vozilima, niti raditi na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost rivaroksabana procjenjivana je u trinaest pivotalnih ispitivanja faze III (vidjeti Tabelu 1).

Rivaroksabanu je bilo izloženo ukupno 69.608 odraslih pacijenata u devetnaest ispitivanja faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III.

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

| Indikacija | Broj pacijenata* | Ukupna dnevna doza | Maksimalno trajanje liječenja |
|--|------------------|--|-------------------------------|
| Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena | 6.097 | 10 mg | 39 dana |
| Prevenција venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nehirurških pacijenata | 3.997 | 10 mg | 39 dana |
| Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevenција njihovog ponovnog javljanja | 6.790 | 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 VTE i prevenција ponavljajuće VTE u terminske novorođenčadi i djece u dobi ispod 18 godina, nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja | 329 | Doza je prilagođena tjelesnoj težini radi postizanja izloženosti slične onoj opaženoj u odraslih liječenih zbog DVT, primjenom 20 mg rivaroksabana jedanput na dan | 12 mjeseci |
| Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrija | 7.750 | 20 mg | 41 mjesec |
| Prevenција aterotrombotskih događaja u pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) | 10.225 | 5 mg ili 10 mg primijenjenih istovremeno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin | 31 mjesec |
| Prevenција aterotrombotskih događaja u pacijenata s BKA/BPA | 18.244 | 5 mg primijenjenih istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji | 47 mjeseci |
| | 3.256** | 5 mg primijenjenih istovremeno uz ASK | 42 mjeseca |

*Pacijenti koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

** Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja u pacijenata koji su primali rivaroksaban bila su krvarenja (vidjeti također dio 4.4. i „Opis odabranih neželjenih djelovanja“ niže) (Tabela 2). Najčešće prijavljena krvarenja bila su epistaksa (4,5%) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

Tabela 2: Stope događaja krvarenja* i anemije u pacijenata izloženih rivaroksabanu u završenim kliničkim ispitivanjima faze III, u odraslih i pedijatrijskih pacijenata

| Indikacija | Bilo kakvo krvarenje | Anemija |
|--|--|----------------------------------|
| Prevenција VTE u odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena | 6,8% pacijenata | 5,9% pacijenata |
| Prevenција VTE u hospitaliziranih nehirurških pacijenata | 12,6% pacijenata | 2,1% pacijenata |
| Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevenција njihovog ponovnog javljanja | 23% pacijenata | 1,6% pacijenata |
| Liječenje VTE i prevenција ponavljajuće VTE u terminske novorođenčadi i djece u dobi ispod 18 godina, nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja | 39,5% pacijenata | 4,6% pacijenata |
| Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrija | 28 na 100 pacijent-godina | 2,5 na 100 pacijent- godina |
| Prevenција aterotrombotskih događaja u pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) | 22 na 100 pacijent-godina | 1,4 na 100 pacijent- godina |
| Prevenција aterotrombotskih događaja u pacijenata s BKA/BPA | 6,7 na 100 pacijent-godina | 0,15 na 100 pacijent- godina** |
| | 8,38 na 100 pacijent-godina [#] | 0,74 na 100 pacijent- godina**** |

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

** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska budući da je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijave štetnih događaja.

*** Primijenjen je selektivni pristup u prikupljanju prijave štetnih događaja.

Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Neželjena djelovanja prijavljena uz rivaroksaban u odraslih i pedijatrijskih pacijenata, navedena su niže u Tabeli 3, prema klasifikaciji organskih sistema (prema MedDRA-i) i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane kao:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

vrlo rijetko ($< 1/10.000$);

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 3: Sva neželjena djelovanja prijavljena u odraslih pacijenata u kliničkim ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet*, te u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III u pedijatrijskih pacijenata

| Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|---|---|---------|--------------|-----------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | | | |
| Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre) | Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita) ^A , trombocitopenija | | | |
| Poremećaji imunološkog sistema | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem | | Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok | |
|--|--|--|---|--|

| Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|--|---|--|---|
| Poremećaji nervnog sistema | | | | |
| Omaglica, glavobolja | Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa | | | |
| Poremećaji oka | | | | |
| Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive) | | | | |
| Srčani poremećaji | | | | |
| | Tahikardija | | | |
| Vaskularni poremećaji | | | | |
| Hipotenzija, hematoma | | | | |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | | | | |
| 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, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi ^A , povišen GGT ^A | Žutica, povišen konjugirani bilirubin (sa ili bez istovremenog porasta ALT-a), holestaza, 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 | | Kompartiment sindrom kao posljedica krvarenja |

| Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|---|---|--------------|---|
| 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) | | | | Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa |
| Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene | | | | |
| Vrućica ^A , periferni edem, smanjenje opšte snage i energije (uključujući umor i asteniju) | Loše osjećanje (uključujući malaksalost) | Lokalizirani edemi ^A | | |
| Pretrage | | | | |
| | Povišen 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 u odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.

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

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

* Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja, u odabranim ispitivanjima faze III. Incidenca neželjenih djelovanja nije se povećala i nije utvrđeno nikakvo novo neželjeno djelovanje, nakon analize ovih studija.

Opis odabranih neželjenih djelovanja

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 stepenu 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 menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tokom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom pri poređenju 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 grupa pacijenata biti povećan, npr. u pacijenata s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istovremeno primaju druge lijekove koji utiču na hemostazu (vidjeti dio 4.4. „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i / ili produženo. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjiv šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudnom košu ili angine pektoris.

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

Pedijatrijska populacija

Liječenje VTE i prevencija ponavljajuće VTE

Procjena sigurnosti primjene u djece i adolescenata zasniva se na podacima o sigurnosti primjene iz dva otvorena ispitivanja faze II i jednog ispitivanja faze III s aktivnom kontrolom, u pedijatrijskih pacijenata u dobi od rođenja do ispod 18 godina. Nalazi u pogledu sigurnosti primjene između rivaroksabana i komparatora bili su uglavnom slični u različitim pedijatrijskim dobnim grupama. Sveukupno, sigurnosni profil u 412 djece i adolescenata liječenih rivaroksabanom bio je sličan onome opaženom u odrasle populacije i dosljedan u svim dobnim podgrupama, iako je ta procjena ograničena malim brojem pacijenata.

U poređenju s odraslim, u pedijatrijskih pacijenata češće su bile prijavljivani glavobolja (vrlo često, 16,7%), vrućica (vrlo često, 11,7%), epistaksa (vrlo često, 11,2%), povraćanje (vrlo često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povišenje bilirubina (često, 1,5%) i povišen konjugirani bilirubin (manje često, 0,7%). Kao i u odrasloj populaciji, menoregija je bila opažena u 6,6% (često) adolescentica nakon menarhe. Trombocitopenija, kakva je bila opažena u odrasloj populaciji nakon stavljanja lijeka u promet, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima. Neželjena djelovanja u pedijatrijskih pacijenata prvenstveno su bila blage do umjerene težine.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja 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)

4.9. Predoziranje

U odraslih su prijavljeni rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1.960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo promatrati na komplikacije krvarenja ili druge neželjene reakcije (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Za djecu su dostupni ograničeni podaci. Zbog ograničene apsorpcije, vršni učinak bez daljeg povećanja prosječne izloženosti u plazmi očekuje se kod doza koje su veće od terapijskih, a to je 50 mg rivaroksabana ili više u odraslih; međutim, nema dostupnih podataka pri dozama većim od terapijskih doza u djece.

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

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

Zbrinjavanje krvarenja

Ako dođe do komplikacija krvarenja u pacijenata 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 u odraslih. Prema procjeni primjenom populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, poluvrijeme eliminacije u djece je kraće (vidjeti dio 5.2.).

Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), hirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tečnosti 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 agensa za poticanje zgrušavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u odraslih i u djece koji primaju rivaroksaban vrlo je 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 će protaminsulfat i vitamin K uticati na antikoagulacijsku aktivnost rivaroksabana. Iskustvo s primjenom traneksamatne kiseline je ograničeno, te nema iskustva s primjenom aminokaproatne kiseline i

aprotinina u odraslih pacijenata koji primaju rivaroksaban. Nema iskustva s primjenom ovih supstanci u djece koja primaju rivaroksaban. Nema ni naučne osnove za korist, niti iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmpresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stepena vezanja za proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma ukloniti dijalizom

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa.
ATC kod: B01AF01.

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon oralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje 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 utiče na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi (r vrijednost = 0,98), ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati. Očitavanja 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 pacijenata koji su dobivali rivaroksaban za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevenciju ponovnog javljanja, protrombinsko vrijeme od 5/95 procenata (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) za 15 mg rivaroksabana dvaput na dan bilo je u rasponu od 17 s do 32 s, a za 20 mg rivaroksabana jedanput na dan bilo je u rasponu od 15 s do 30 s. U vrijeme minimalnog učinka (8-16 h nakon uzimanja tablete), protrombinsko vrijeme od 5/95 procenata za 15 mg rivaroksabana dvaput na dan bilo je u rasponu od 14 s do 24 s, a kod doze od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan (18-30 h nakon uzimanja tablete) bilo je u rasponu od 13 s do 20 s.

U pacijenata koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrijske i koji rivaroksaban dobivaju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, PV od 5/95 procenata (Neoplastin) 1-4 sati nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u pacijenata koji dobivaju 20 mg rivaroksabana jedanput na dan bilo je u rasponu od 14 s do 40 s, a u pacijenata s umjerenom oštećenom funkcijom bubrega koji dobivaju 15 mg rivaroksabana jedanput na dan bilo je u rasponu od 10 s do 50 s. U najnižoj tački (16-36 h nakon uzimanja tablete) PV od 5/95 procenata bilo je u rasponu od 12 s do 26 s u pacijenata koji dobivaju 20 mg rivaroksabana jedanput na dan, a u pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka jedanput na dan je bilo u rasponu od 12 s do 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 pri poređenju 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 stvaranju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti dio 4.9.).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno Heptestom, također se produžuju 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, nivo rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrijske

Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost lijeka rivaroksaban u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. U osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ROCKET AF, 14 264 pacijenata dobilo je dozu od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina 30-49 ml/min) ili dozu varfarina titriranog na ciljni 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% pacijenata 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 centralni nervni sistem. Kod ispitanika uključenih prema protokolu ispitivanja, moždani udar ili sistemska embolija dogodila se kod 188 pacijenata 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 pacijentima, koji su analizirani prema namjeri liječenja (ITT od engl. *Intention To Treat*), primarni događaji dogodili su se u 269 pacijenata 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 Tabeli 4.

Među pacijentima 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 nivoa 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 pacijenata (vidjeti Tabelu 5).

Tabela 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

| Populacija uključena u ispitivanje | ITT analize djelotvornosti u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske ^a | | |
|---|--|--|--|
| Terapijska doza | Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina) | Varfarin titriran do ciljnog INR- a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina) | Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost, test superiornosti |
| Moždani udar i sistemska embolija koja nije vezana uz centralni nervni sistem | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88 (0,74 - 1,03) 0,117 |
| Moždani udar, sistemska embolija koja nije vezana uz centralni nervni 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 centralni nervni 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 centralni nervni sistem | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74 (0,42 - 1,32) 0,308 |
| Infarkt miokarda | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91 (0,72 - 1,16) 0,464 |

Tabela 5: Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

| Populacija uključena u ispitivanje | Pacijenti s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa ^{a)} | | |
|---|--|--|--|
| Terapijska doza | Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) | Varfarin titriran do ciljnog INR-a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) | Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost |
| | Stopa događaja (100 pacijent-godina) | Stopa događaja (100 pacijent-godina) | |
| Veća i manja klinički značajna krvarenja | 1.475 (14,91) | 1.449 (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 |
| Kvarenje 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 | 1.185 (11,80) | 1.151 (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 6.785 pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa, u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa centralnim nervnim sistemom (CNS) u kliničkoj praksi. U ispitivanju XANTUS, srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila je 1,9, a za HAS-BLED rezultat bila je 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila 3,5, a srednja vrijednost za HAS-BLED rezultat bila je 2,8. Veće krvarenje javilo se u 2,1 na 100 pacijent-godina. Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,2 na 100 pacijent-godina, a intrakranijalno krvarenje u 0,4 na 100 pacijent-godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana s CNS zabilježeni su u 0,8 na 100 pacijent-godina. Ova opažanja u kliničkoj praksi u su skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 162.000 pacijenata iz 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za ishemijski moždani udar iznosila je 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13). Stope događaja na 100 pacijent-godina za krvarenje koje je

rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvarenje, te 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) za ostala krvarenja.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

U 1.504 pacijenata (oni koji su prvi put na oralnom antikoagulansu i oni koji su prethodno liječeni oralnim antikoagulansom) s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 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 sedmice). Primarni ishod djelotvornosti (moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, sistemska embolija koja nije povezana sa CNS, infarkt miokarda (IM) i kardiovaskularna smrt) pojavio se u 5 (0,5%) pacijenata u skupini na rivaroksabanu (n=978), odnosno u 5 (1,0%) pacijenata 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%) pacijenata 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 grupa liječenih rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

Pacijenti s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (podupirača)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (*PIONEER AF - PCI*) provedeno je u 2.124 pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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). Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u ukupnom trajanju terapije 12 mjeseci. Pacijenti s moždanim udarom ili TIA-om u anamnezi su bili isključeni.

Grupa 1 primala je 15 mg rivaroksabana jedanput na dan (10 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina 30 - 49 ml/min) uz P2Y12 inhibitor. Grupa 2 primala je 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan uz dvojni antiagregacijsku terapiju, (tj. klopogrel 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. Grupa 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 grupa u odnosu na treću grupu HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001; druga grupa u odnosu na treću grupu 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 pri poređenju s VKA režimom u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 lijek rivaroksaban bio je osmišljen da se dokaže djelotvornost lijeka u početnom i kontinuiranom liječenju akutne duboke venske tromboze i plućne embolije, te prevenciji ponovnog javljanja. Ispitano je preko 12.800 pacijenata u četiri randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), te je dodatno provedena unaprijed definisana objedinjena analiza ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE. Ukupno kombinirano trajanje liječenja kroz sva ispitivanja bilo je do 21 mjesec.

U ispitivanju Einstein DVT, istraživano je liječenje duboke venske tromboze i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije (pacijenti sa simptomatskom plućnom embolijom nisu uključeni u ovo ispitivanje), u 3.449 pacijenata s akutnom dubokom venskom trombozom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci, ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača. Za prve 3 sedmice 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, istraživano je liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije na 4.832 pacijenata 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 tokom tri sedmice, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

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 1.197 pacijenata s dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom. Liječenje je trajalo dodatnih 6 ili 12 mjeseci, u pacijenata 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, definisana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije, sa ili bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je definisan 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 3.396 pacijenata s potvrđenom simptomatskom dubokom venskom trombozom i/ili plućnom embolijom koji su završili 6 do 12 mjeseci antikoagulacijskog liječenja. Pacijenti s indikacijom za kontinuiranom terapijski doziranom antikoagulacijom, bili su isključeni iz ispitivanja. Liječenje je trajalo do 12 mjeseci, ovisno o datumu randomizacije pojedinog pacijenata (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, definisana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda.

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti Tabelu 6), dokazano je da je rivaroksaban neinferoran 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 nivoa srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom 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.

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

| Populacija uključena u ispitivanje | 3.449 pacijenata sa simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom | |
|--------------------------------------|---|--|
| Terapijska doza i trajanje liječenja | Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1.731 | Enoksaparin/ antagonist vitamina K ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=1.718 |
| Simptomatska ponavljajuća VTE* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Simptomatska ponavljajuća PE | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Simptomatska ponavljajuća DVT | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Simptomatska PE i DVT | 1 (0,1%) | 0 |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| 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 tokom 3 sedmice, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin tokom 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 Tabelu 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 grupa s planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između nivoa 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).

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

| Populacija uključena u ispitivanje | 4.832 pacijenta s akutnom simptomatskom plućnom embolijom | |
|---|--|---|
| Terapijska doza i trajanje liječenja | Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=2.419 | Enoksaparin/ vitamina K ^{b)} antagonist 3, 6 ili 12 mjeseci N=2.413 |
| Simptomatska ponavljajuća VTE* | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) |
| Simptomatska ponavljajuća PE | 23 (1,0%) | 20 (0,8%) |
| Simptomatska ponavljajuća DVT | 18 (0,7%) | 17 (0,7%) |
| Simptomatska 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 tokom 3 sedmice, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin tokom 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 definisana objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE „mn vnm„ (vidjeti Tabelu 8).

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

| | | |
|---|--|--|
| Populacija uključena u ispitivanje | 8.281 pacijent s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom | |
| Terapijska doza i trajanje liječenja | Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=4.150 | Enoksaparin/ antagonist vitamina K ^{b)} 3, 6 ili 12 mjeseci N=4.131 |
| Simptomatska ponavljajuća VTE* | 86 (2,1%) | 95 (2,3%) |
| Simptomatska ponavljajuća PE | 43 (1,0%) | 38 (0,9%) |
| Simptomatska ponavljajuća DVT | 32 (0,8%) | 45 (1,1%) |
| Simptomatska 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 tokom 3 sedmice, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin tokom 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 Tabelu 9), rivaroksaban je bio superioran placebo kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja), postojala je neznačajna brojčano viša stopa incidencija u pacijenata liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan, pri poređenju s placebo. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja), pokazao je više stope u pacijenata liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan, u odnosu na placebo.

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

| | | |
|---|--|--------------------------------------|
| Populacija uključena u ispitivanje | 1.197 pacijenata 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 |
| Simptomatska ponavljajuća VTE* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| Simptomatska ponavljajuća PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| Simptomatska ponavljajuća 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), omjer hazarda: 0,185 (0,087-0,393)

U ispitivanju Einstein Choice (Tabela 10) rivaroksaban od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u pacijenata lijekovima rivaroksaban od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg jedanput na dan pri poređenju i s acetilsalicilatnom kiselinom od 100 mg.

**Odobreno
ALMBIH
11.6.2024.**

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

| | | | |
|--|---|--|--|
| Populacija uključena u ispitivanje | 3.396 pacijenta nastavilo je s prevencijom ponavljajuće venske tromboembolije | | |
| Terapijska doza | Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan N=1.107 | Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan N=1.127 | Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan N=1.131 |
| Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon] | 349 [189-362] dana | 353 [190-362] dana | 350 [186-362] dana |
| Simptomatska ponavljajuća VTE | 17 (1,5%)* | 13 (1,2%)** | 50 (4,4%) |
| Simptomatska ponavljajuća PE | 6 (0,5%) | 6 (0,5%) | 19 (1,7%) |
| Simptomatska ponavljajuća 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 | 2 (0,2%) |
| Simptomatska ponavljajuća VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz centralni nervni sistem | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Veća krvarenja | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Klinički značajna manja krvarenja | 30 (2,7%) | 22 (2,0%) | 20 (1,8%) |
| Simptomatska ponavljajuća 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 5.142 pacijenata s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa većeg krvarenja bila je 0,7%, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, 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 preostali ometajući faktori (engl. *Residual Confounding*) mogu, usprkos tome, uticao na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za poređenje 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). Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40.000 pacijenata bez raka u anamnezi, iz 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za liječenje i prevenciju DVT i PE. Stopa događaja na 100 pacijent-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje, koji su doveli do hospitalizacije, kretala se u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) u Njemačkoj. Stope događaja na 100 pacijent-godina za krvarenje, koje je rezultiralo hospitalizacijom, iznosile su 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvarenje, te 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) za ostala krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Liječenje VTE i prevencija ponavljajuće VTE u pedijatrijskih pacijenata

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

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

Prva VTE bila je kategorizirana ili kao VTE povezana s centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u skupini koja je primala rivaroksaban, 37/165 pacijenata u skupini koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i venskih sinusa (CVST, 74/335 pacijenata u skupini koja je primala rivaroksaban, 43/165 pacijenata u skupini koja je primala komparator) ili kao svo drugo uključujući DVT i PE (ne-CVC-VTE, 171/335 pacijenata u skupini koja je primala rivaroksaban, 85/165 pacijenata u skupini koja je primala komparator). Najčešća manifestacija prve tromboze u djece u dobi od 12 do <18 godina bila je ne-CVC-VTE, i to u 211 (76,4%) djece; u djece u dobi od 6 do <12 godina i od 2 do <6 godina to je bio CVST, i to u 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) djece, a u djece u dobi od <2 godine to je bila CVC-VTE, u njih 37 (68,5%). U skupini koja je primala rivaroksaban nije bilo djece <6 mjeseci s CVST-om. 22 pacijenata s CVST-om imali su infekcije centralnog nervnog sistema (13 pacijenata u skupini koja je primala rivaroksaban i 9 pacijenata u skupini koja je primala komparator).

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

Pacijenti su prvo liječeni terapijskim dozama nefrakcioniranog heparina (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH), niskomolekularnog heparina (engl. *Low-Molecular-Weight Heparin*, LMWH) ili fondaparinuksa

tokom najmanje 5 dana, a potom su bili randomizirani u omjeru 2:1 u grupu koja je primala rivaroksaban u dozama prilagođenim tjelesnoj težini ili u grupu koja je primala komparator (heparin, antagonist vitamina K) u glavnom periodu ispitivanog liječenja od 3 mjeseca (1 mjesec za djecu u dobi <2 godine s CVC-VTE). Na kraju glavnog perioda ispitivanog liječenja, ponovljena je dijagnostička slikovna pretraga provedena na početku ispitivanja, ako 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 u dobi <2 godine s CVC-VTE do 3 mjeseca).

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća VTE. Primarni ishod sigurnosti bila je kompozitna mjera sastavljena od velikog i klinički značajnog manjeg krvarenja (engl. *Clinically Relevant Non-Major Bleeding*, CRNMB). Sve ishode djelotvornosti i sigurnosti procijenjavao je centralni nezavisni komitet, zaslijepljen (engl. *blinded*) u odnosu na dodijeljeno liječenje. Rezultati za djelotvornost i sigurnost primjene prikazani su u Tabelama 11 i 12, niže u tekstu.

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

Tabela 11: Rezultati za djelotvornost na kraju glavnog perioda liječenja

| Događaj | Rivaroksaban N=335* | Komparator N=165* |
|---|---|--|
| Ponavljajuća VTE (primarni ishod djelotvornosti) | 4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%) | 5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%) |
| Kompozitna mjera: simptomatska ponavljajuća 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 ponavljajuća 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 ponavljajuća 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 (engl. *Full Analysis Set*) = potpuni skup podataka za analizu, sva djeca koja su bila randomizirana

Tabela 12: Rezultati za sigurnost primjene na kraju glavnog perioda liječenja

| | Rivaroksaban N=329* | Komparator N=162* |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Kompozitna mjera: veliko krvarenje + CRNMB (primarni ishod sigurnosti primjene) | 10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%) | 3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%) |
| Veliko krvarenje | 0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%) | 2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%) |

| | | |
|---|-------------|------------|
| Bilo koje krvarenje nastalo tokom liječenja | 119 (36,2%) | 45 (27,8%) |
|---|-------------|------------|

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

Profil djelotvornosti i sigurnosti primjene rivaroksabana u pedijatrijskoj populaciji s VTE bio je uveliko sličan onom u odrasloj populaciji s DVT/PE, međutim, omjer ispitanika s bilo kojim krvarenjem bio je viši u pedijatrijskoj populaciji s VTE, u poređenju s odraslom populacijom s DVT/PE.

Pacijenti s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju sponzoriranom od strane ispitivača, sa slijepom procjenom mjera ishoda, rivaroksaban je uspoređen s varfarinom u pacijenata 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 pacijenata završeno prijevremeno zbog velikog broja događaja u skupini koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizirano je 59 ispitanika (15 mg u pacijenata s klirensom kreatinina <50 ml/min), a u grupu koja je primala varfarin 61 pacijent (INR 2,0 - 3,0). Tromboembolijski događaji pojavili su se u 12% pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). U pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala varfarin, nije bilo prijavljenih događaja. U 4 pacijenata (7%) iz skupine koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenata (3%) iz skupine koja je primala varfarin došlo je do velikog krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabana u svim podgrupama 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 u odraslih.

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

Apsorpcija rivaroksabana nakon oralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon oralne 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 utiče na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{max} rivaroksabana, pri dozi od 2,5 mg i 10 mg.

Zbog smanjenog opsega apsorpcije utvrđena je oralna 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% pri poređenju s uzimanjem tablete na prazan želudac, što indicira gotovo potpunu apsorpciju i visoku oralnu bioraspoloživost. Rivaroksaban od 15 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%, pri poređenju 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 budući da to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog oralno u obliku zdrobljene tablete umiješane u kašu od jabuke ili suspendirane u vodi i primijenjene putem želučane sonde, nakon čega je uslijedio tečni obrok, pri poređenju 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 primaia rivaroksaban u tableti ili u oralnoj suspenziji, tokom ili neposredno nakon dohrane ili uzimanja hrane, te uz odgovarajuću količinu tečnosti, kako bi se osiguralo pouzdano doziranje. Kao i u odraslih, u djece se rivaroksaban brzo apsorbira nakon oralne primjene formulacije u obliku tablete ili

granula za oralnu suspenziju. Nije opažena nikakva razlika u brzini apsorpcije ili opsegu apsorpcije između formulacije u obliku tablete i granula za oralnu suspenziju. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene u djece, tako da nije poznata apsolutna bioraspodjelivost rivaroksabana u djece. Pronađeno je smanjenje relativne bioraspodjelivosti kod povećanja doza (u mg/kg tjelesne težine), što upućuje na ograničenja apsorpcije za više doze, čak i kada se uzimaju zajedno s hranom. Rivaroksaban 20 mg tablete potrebno je uzeti s dohranom ili s hranom (vidjeti dio 4.2.).

Distribucija

Stepen vezanja na proteine plazme u odraslih 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

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

Biotransformacija i eliminacija

U odraslih, 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 mokraću u obliku nepromijenjene aktivne supstance, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.

Rivaroksaban se metabolizira s 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 rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. *P-glycoprotein*) i BCRP-a (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenske primijenjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon oralne 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 specifičnom za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena CL pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u djece (raspon dobi od 0 do <18 godina), nakon oralne primjene rivaroksabana, ovisi o tjelesnoj težini i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosjek od 8 l/h za ispitanika tjelesne težine 82,8 kg. Geometrijske srednje vrijednosti poluvremena ($t_{1/2}$) dispozicije, procijenjene pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, smanjuju se kako se smanjuje dob, i to u rasponu od 4,2 h u adolescenata, do približno 3 h u djece u dobi od 2 do 12 godina, pa sve do 1,9 h i 1,6 h u djece u dobi od 0,5 do <2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

Posebne populacije

Spol

U odraslih, nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata i pacijentica. Eksplorativna analiza nije otkrila relevantne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dječaka i djevojčica.

Starija populacija

Stariji pacijenti 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

U odraslih, ekstremi u tjelesnoj težini (<50 kg i >120 kg) samo malo uticale na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Dozu ne treba prilagođavati.

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

Međurasne razlike

U odraslih nisu uočene klinički značajne međurasne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici rivaroksabana između bijelih, afroameričkih, latinoameričkih, japanskih i kineskih pacijenata.

Eksplorativna analiza nije pokazala relevantne međurasne razlike u izloženosti rivaroksabanu između japanske, kineske i azijske djece izvan Japana i Kine, pri poređenju s odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih pacijenata s cirozom i s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija A), uočene su samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana prosječno 1,2 puta), što je bilo približno usporedivo s vrijednostima u odgovarajuće zdrave kontrolne skupine. U pacijenata s cirozom s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija B), srednja vrijednost AUC rivaroksabana značajno se povećala 2,3 puta, pri poređenju s onom u zdravih dobrovoljaca. AUC nevezanog rivaroksabana povećao se 2,6 puta. U tih se pacijenata smanjila i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, slično kao i u pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom bubrega.

Nema podataka za pacijente s teško oštećenom funkcijom jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se za faktor 2,6 u pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom jetre pri poređenju sa zdravim dobrovoljcima. PV se slično produžio za faktor 2,1. Pacijenti 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 pacijenata s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente s cirozom, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 4.3.).

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih je postojalo povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa 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 pri poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Slično tome, PV se produžio, redom, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente s klirensom kreatinina <15 ml/min.

Zbog visokog vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

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

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

Farmakokinetički podaci u pacijenata

U pacijenata 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) mikrograma/l (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tokom intervala doziranja).

U Tabeli 13, sažeto su prikazane geometrijske srednje vrijednosti koncentracija (90% interval) u vrijeme uzimanja uzoraka, koje približno predstavljaju najviše i najniže koncentracije tokom intervala doziranja u pedijatrijskih pacijenata s akutnom VTE koji su primali rivaroksaban u dozi prilagođenoj njihovoj tjelesnoj težini, što je dovodilo do izloženosti slične onoj u odraslih pacijenata s DVT koji su primali dnevnu dozu od 20 mg jedanput na dan.

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

| Vremenski razmaci | | | | | | | |
|-------------------|-----|---------------------|----|---------------------|--|--|--|
| o.d. | N | 12 - <18 godina | N | 6 - <12 godina | | | |
| 2,5-4 h post | 171 | 241,5 (105-484) | 24 | 229,7 (91,5-777) | | | |
| 20-24 h post | 151 | 20,6 (5.69-66.5) | 24 | 15,9 (3,42-45,5) | | | |

| b.i.d. | N | 6 - <12 godina | N | 2 - <6 godina | N | 0.5 - <2 godine | | |
|--------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|-----------------------|
| 2,5-4 h post | 36 | 145,4 (46,0-343) | 38 | 171,8 (70.7-438) | 2 | n.c. | | |
| 10-16 h post | 33 | 26,0 (7,99-94,9) | 37 | 22,2 (0,25-127) | 3 | 10,7 (n.c.-n.c.) | | |
| t.i.d. | N | 2 - <6 godina | N | rođenje - <2 godine | N | 0.5 - <2 godine | N | rođenje - <0.5 godina |
| 0,5-3 h post | 5 | 164,7 (108-283) | 25 | 111,2 (22.9-320) | 13 | 114,3 (22,9-346) | 12 | 108,0 (19,2-320) |
| 7-8 h post | 5 | 33,2 (18,7-99,7) | 23 | 18,7 (10.1-36.5) | 12 | 21,4 (10,5-65,6) | 11 | 16,1 (1,03-33.6) |

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

Vrijednosti niže od donje granice kvantifikacije (engl. *Lower Limit Of Quantification*, LLOQ) bile su zamijenjene vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (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 E_{max} . 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 mikrograma/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 djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencija moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske.

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, povišeni nivoi IgG i IgA u plazmi uočeni su pri klinički relevantnim nivoima izloženosti.

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 placenti. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora uočena je smanjena sposobnost za život potomstva pri dozama koje su bile toksične za gravidne ženke.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Mikrokristalna celuloza PH 101
- Laktoza monohidrat
- Kroskarmeloza natrij
- Hipromeloza
- Natrij laurilsulfat
- Magnezij stearate (E572)

- Vivacoat® PA-4P-154

Sastav filmla obloge Vivacoat® PA-4P-154:

- Hipromeloza (E464)
- Titan dioksid (E171)
- Talk (E553b)
- Polidekstroza (E1200)
- Makrogol
- Alura crveno (E129)
- Željezo oksid crveni (E172)
- Željezo oksid crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije sa sadržajem 10 film tableta (3 blistera u kutiji).

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

Drobljenje 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 zavisi od mjesta oslobađanja aktivne supstance, potrebno je izbjeći primjenu rivaroksabana distalno od želuca, jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom, a time i smanjenom izloženosti aktivnoj supstanci. Neposredno nakon primjene tableta od 15 ili 20 mg, nije potrebno započeti enteralnu prehranu.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

RIVER 30x20 mg film tablete: 04-07.3-1-3013/20 od 07.07.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

11.06.2024.godine