

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

XANIRVA 15 mg film tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XANIRVA 15 mg film tableta: Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

XANIRVA 15 mg film tableta sadrži 171,00 mg laktoze (kao monohidrat).

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti Dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

XANIRVA 15 mg film tablete su crvene boje, okruglog oblika, bikonveksne, filmom obložene tablete (promjera približno 9,5 mm), s utisnutim oznakom „15” na jednoj strani i ravne s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Odrasli

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti  $\geq 75$  godina, diabetes melitusa, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba. (vidjeti Dio 4.4 za hemodinamički nestabilne pacijente sa PE).

*Pedijatrijska populacija (primjenjivo za XANIRVA 15 mg)*

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija recidiva VTE kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne mase od 30 kg do 50 kg nakon najmanje 5 dana inicijalne parenteralne antikoagulantne terapije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih*

Preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je takođe i preporučena maksimalna doza.

Terapiju XANIRVA treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da je korist u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije veća u odnosu na rizik od krvarenja (vidjeti Dio 4.4).

Ako se propusti doza, pacijent treba smjestiti da uzme lijek XANIRVA i da nastavi narednog dana sa korišćenjem jednom dnevno kako je preporučeno. Ne treba uzimati dvostruku dozu tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

*Terapija TDV, terapija PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih*

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

Preporučena doza za početnu terapiju akutne TDV ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedjelje, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno za nastavak terapije i prevenciju rekurentne TDV i PE.

Kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 mjeseca) treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su provocirane većim prolaznim faktorom rizika (npr. nedavna velika operacija ili trauma). Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod pacijenata sa provociranom TDV ili PE koja nije povezana sa većim prolaznim faktorima rizika, neprovociranom TDV ili PE, ili kod pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg jednom dnevno (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 mjeseci). Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20 mg jednom dnevno, razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima ili pacijenti koji su, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvili rekurentnu TDV ili PE.

Trajanje terapije i izbor doze treba da budu individualni, poslije pažljive procjene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

	Vremenski period	Doziranje	Ukupna dnevna doza
Terapija i prevencija rekurentne TDV PE	1.-21. dan	15 mg dva puta dnevno	30 mg
	od 22. dana nadalje	20 mg jednom dnevno	20 mg
Prevensija rekurentne TDV i PE	Nakon završetka, posljednjih 6 mjeseci terapija TDV ili PE	10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno	10 mg ili 20 mg

Ako se propusti doza tokom faze liječenja od 15 mg dva puta dnevno (1. - 21. dan), pacijent treba odmah uzeti lijek XANIRVA kako bi osigurao unos od 30 mg XANIRVA dnevno. U ovom slučaju se dvije tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.

Ako se propusti doza tokom faze terapije kada lijek treba da se koristi jednom dnevno, pacijent treba odmah da uzme lijek XANIRVA i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno.

Ne treba uzimati dvostruku dozu tokom istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Liječenje VTE i prevencija recidiva VTE kod djece i adolescenata*

Liječenje XANIRVA kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana od početne parenteralne antikoagulantne terapije (vidjeti dio 5.1).

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

- Tjelesna masa od 30 do 50 kg:  
preporučuje se doza rivaroksabana jednom dnevno od 15 mg. Ovo je maksimalna dnevna doza.
- Tjelesna masa od 50 kg ili više:  
preporučuje se doza rivaroksabana jednom dnevno od 20 mg. Ovo je maksimalna dnevna doza.
- Za pacijente s tjelesnom masom manjom od 30 kg pogledajte Sažetak karakteristika proizvoda koji sadrže rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju.

Potrebno je pratiti tjelesnu masu djeteta i redovno provjeravati dozu. Time se osigurava održavanje terapijske doze. Prilagođavanje doze treba izvršiti samo na osnovu promjena tjelesne mase.

Liječenje treba nastaviti najmanje 3 mjeseca kod djece i adolescenata. Liječenje se može produžiti do

12 mjeseci kada je to klinički neophodno. Nema dostupnih podataka kod djece koji bi poduprli smanjenje doze nakon 6 mjeseci liječenja. Korist i rizik nastavka terapije nakon 3 mjeseca potrebno je procijeniti na individualnoj osnovi uzimajući u obzir rizik od ponovne tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja.

Ako se propusti doza, propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće nakon što se primijeti, ali samo isti dan. Ako to nije moguće, pacijent treba preskočiti dozu i nastaviti sa sljedećom dozom kako je propisano. Ne treba uzimati dvostruku dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Prelaz sa antagonist vitamina K (VKA) na XANIRVA*

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije:  
terapiju sa VKA treba da prekinu, a terapiju lijekom XANIRVA treba da počnu kada je INR (eng. *International Normalized Ratio*)  $\leq 3,0$ .

- Liječenje TDV, PE i prevencija recidiva kod odraslih i liječenje VTE i prevencija recidiva kod pedijatrijskih pacijenata:

liječenje VKA treba prekinuti i započeti terapiju XANIRVA nakon što je INR  $\leq 2,5$ .

Prilikom prelaska pacijenta sa VKA na XANIRVA INR vrijednosti će nakon unosa XANIRVA biti lažno uvećane. INR nije validan za mjerenje antikoagulantne aktivnosti lijeka XANIRVA i stoga ga ne treba koristiti (vidjeti dio 4.5).

#### *Prijelaz sa lijeka XANIRVA na antagoniste vitamina K (VKA)*

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tokom prijelaza sa XANIRVA na VKA. Tokom svakog prijelaza na alternativni antikoagulant treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulantnu terapiju. Treba imati na umu da lijek XANIRVA može doprinijeti povećanom INR.

Ako pacijenti prelaze sa XANIRVA na VKA, oba lijeka treba davati istovremeno dok INR ne dostigne  $\geq 2,0$ . Tokom prvih dva dana perioda prijelaza, treba primijeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega slijedi doziranje VKA vođeno testiranjem INR. Dok su pacijenti i na XANIRVA i na VKA, INR treba mjeriti poslije ne manje od 24 sata nakon prethodne doze, ali prije sljedeće doze XANIRVA. Kada se primjena lijeka XANIRVA prekine, INR mjerenje se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti Odjeljke 4.5 i 5.2).

#### *Pedijatrijski pacijenti:*

Djeca koja pređu s XANIRVA na VKA moraju nastaviti sa korištenjem XANIRVA 48 sati nakon prve doze VKA. Nakon 2 dana istovremene primjene potrebno je odrediti INR prije sljedeće planirane doze XANIRVA. Savjetuje se da se istovremena primjena XANIRVA i VKA nastavi sve dok INR ne bude  $\geq 2,0$ . Kada se primjena lijeka XANIRVA prekine, INR mjerenje se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti iznad i Dio 4.5).

#### *Prijelaz sa parenteralnih antikoagulanasa na XANIRVA*

Za odrasle i pedijatrijske pacijente koji trenutno primaju parenteralne antikoagulanse - treba prekinuti sa primjenom parenteralnih antikoagulanasa i početi primjenu XANIRVA 0 do 2 sata prije termina za sljedeću primjenu parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnog heparina (LMWH)) po rasporedu ili u vrijeme prekida kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

#### *Prijelaz sa lijeka XANIRVA na parenteralne antikoagulanse*

Prekinite primjenu XANIRVA i dajte prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme uzimanja sljedeće doze XANIRVA.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

Odrasli:

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane. Stoga kod ovih pacijenata lijek XANIRVA treba pažljivo koristiti. Primjena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $<15$  ml/min (vidjeti Odjeljke 4.4 i 5.2).

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

- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (vidjeti Dio 5.2).
- Za terapiju TDV, terapiju PE i prevenciju rekurentnih TDV i PE: pacijente treba liječiti sa 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedjelje.

Poslije toga, kada je preporučena doza 20 mg jednom dnevno, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno ukoliko se procijeni da rizik za pojavu krvarenja prevazilazi rizik od rekurentne TDV i PE. Preporuka za primjenu 15 mg zasnovana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima (vidjeti odjeljke 4.4, 5.1 i 5.2). Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50- 80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

**Pedijatrijska populacija:**

- Djeca i adolescenti sa umjerenim oštećenjem bubrega (stopa glomerularne filtracije 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): nije potrebno prilagođavanje doze, na temelju podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti Dio 5.2).
- Djeca i adolescenti sa umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (stopa glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Rivaroksaban se ne preporučuje jer nisu dostupni klinički podaci (vidjeti Dio 4.4).

#### *Oštećenje jetre*

Lijek XANIRVA je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa Child-Pugh B i C (vidjeti Odjeljke 4.3 i 5.2). Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu sa oštećenjem jetre.

#### *Populacija starije životne dobi*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti Dio 5.2).

#### *Tjelesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod odraslih (vidjeti Dio 5.2).

Kod pedijatrijskih pacijenata doza se određuje na osnovu tjelesne mase.

#### *Pol*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti Dio 5.2).

#### *Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Primjena lijeka XANIRVA može da počne ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahtijeva kardioverziju. Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju lijekom XANIRVA treba početi najmanje 4 sata prije kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2). Za sve pacijente prije izvođenja kardioverzije potrebno je potvrditi da je lijek XANIRVA uziman kako je propisano. Odluku o provođenju i trajanju terapije treba donijeti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

#### *Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta*

Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe niže doze lijeka XANIRVA, 15 mg jednom dnevno (odnosno 10 mg lijeka XANIRVA jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, [klirens kreatinina 30-49 ml/min]), kao dodatak P2Y12 inhibitoru najduže 12 mjeseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija i koji se podvrgavaju PCI sa postavljanjem stenta (vidjeti Odjeljke 4.4 i 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana kod djece u dobi od rođenja do < 18 godina nisu utvrđene kod indikacije prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom fibrilacijom atrijske. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe

od 18 godina u drugim indikacijama osim za liječenje VTE i prevenciju ponovne pojave VTE.

#### Način primjene

##### *Odrasli*

Lijek XANIRVA je namijenjen za oralnu primjenu.

Tablete je potrebno uzimati sa hranom (vidjeti dio 5.2).

##### *Drobljenje tableta*

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

Zdrobljena tableta se također može dati kroz želučanu sondu (vidjeti Dijelove 5.2 i 6.6).

*Djeca i adolescenti težine od 30 kg do 50 kg (primjenjivo za XANIRVA 15 mg)*

XANIRVA je namijenjena za oralnu primjenu.

Pacijenta treba savjetovati da tabletu proguta s tečnošću. Tablete je potrebno uzimati sa hranom (vidjeti dio 5.2). Tablete treba uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povрати unutar 30 minuta nakon što primi dozu, treba mu dati novu dozu. Međutim, ako pacijent povрати više od 30 minuta nakon doze, doza se ne smije ponovo primijeniti i sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

Tableta se ne smije podijeliti u pokušaju da se dobije djelić doze tablete.

##### *Drobljenje tableta*

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete treba koristiti proizvode koji sadrže rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, kada su propisane doze od 15 mg rivaroksabana, one se mogu dobiti gnječenjem tablete od 15 mg i miješanjem s vodom ili pireom od jabuke neposredno prije upotrebe i primijeniti peroralno.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u Odjeljku 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, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lijekova, na primjer sa nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, dabigatran, eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim uslovima prelaska na drugu antikoagulantnu terapiju (vidjeti Dio 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primjenjuje u dozama neophodnim za održavanje prohodnim centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti Dio 4.5).

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

Trudnoća i dojenje (vidjeti Dio 4.6).

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

Klinički nadzor u skladu sa praksom tokom uzimanja antikoagulanasa se preporučuje tokom čitave terapije.

#### Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, treba pažljivo pratiti znake krvarenja kod pacijenta koji koriste lijek XANIRVA. Preporučuje se oprez prilikom primjene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primjenu lijeka XANIRVA treba obustaviti ako se pojavi ozbiljno krvarenje (vidjeti Dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, genitourinarna uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa VKA terapijom. Stoga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo imati značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i procjenu kliničke relevantnosti vidljivih krvarenja kada se to procijeni odgovarajućim.

Kako je detaljnije prikazano u daljem tekstu, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik od krvarenja. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma hemoragijskih komplikacija i anemija po počinjanju terapije (vidjeti Dio 4.8.). Kod svakog neobjašnjivog pada koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba potražiti mjesto krvarenja.

Iako terapija rivaroksabanom ne zahtijeva rutinski monitoring izloženosti lijeku, koncentracije rivaroksabana mjerene kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa mogu biti od koristi u izuzetnim situacijama gdje znanje o izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili stanja koja zahtijevaju urgentnu hiruršku intervenciju (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o djeci s trombozom cerebralnih vena i sinusa koja imaju infekciju CNS-a (vidjeti dio 5.1). Prije i tokom terapije rivaroksabanom potrebno je pažljivo procijeniti rizik od krvarenja.

#### Oštećenje bubrega

Kod odraslih pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu se značajno povećati (u prosjeku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. XANIRVA treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka kod pacijenata čiji je klirens kreatinina < 15 ml/min (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

XANIRVA treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (vidjeti Dio 4.5).

XANIRVA ne preporučuje se kod djece i adolescenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (stopa glomerularne filtracije < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), klinički podaci nisu dostupni.

#### Interakcije s drugim lijekovima

Stoga se lijek XANIRVA ne preporučuje pacijentima koji su istovremeno na terapiji azolnim antimikoticima za sistemsku primjenu (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-gp, te stoga mogu klinički značajno povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi (u prosjeku 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Nema dostupnih kliničkih podataka u djece koja primaju istovremenu sistemsku terapiju jakim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp (vidjeti Dio 4.5).

Neophodan je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji lijekovima koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), acetilsalicilne kiseline i inhibitora agregacije trombocita ili selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora preuzimanja noradrenalina (SNRI). Kod pacijenata sa rizikom pojave ulcerozno gastrointestinalnog oboljenja može se primijeniti odgovarajuća profilaktička terapija (vidjeti Dio 4.5).

#### Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao ni drugi antikoagulansi, rivaroksaban se ne preporučuje pacijentima koji imaju povećan rizik od krvarenja kao što su:

- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
- teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija i krvarenja (npr. zapaljenska bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks)
- vaskularna retinopatija
- bronhiektazije ili prethodno pulmonalno krvarenje.

#### Pacijenti sa tumorom

Pacijenti s malignom bolešću mogu istovremeno biti izloženi većem riziku od krvarenja i tromboze. Pojedinačnu korist antitrombotskog liječenja treba odvagati u odnosu na rizik od krvarenja kod pacijenata s aktivnim karcinomom u odnosu na lokaciju tumora, antineoplastičnu terapiju i stadijum bolesti. Tumori smješteni u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu povezani su s povećanim rizikom od krvarenja tokom terapije rivaroksabanom.

Kod pacijenata sa malignim neoplazmama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

#### Pacijenti sa vještačkim srčanim zaliscima

Rivaroksaban ne treba primjenjivati za profilaksu tromboze kod pacijenata koji su nedavno bili podvrgnuti intervenciji transkateterske zamjene aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement TAVR*). Bezbjednost i efikasnost lijeka rivaroksabana nisu ispitivani kod pacijenata sa vještačkim srčanim zaliscima, stoga nema podataka koji bi podržali da lijek rivaroksaban obezbjeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lijekom XANIRVA se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

#### Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Primjena lijekova iz grupe direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuje se kod pacijenata sa ranijom trombozom kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Ovo se naročito odnosi na pacijente sa trostrukim pozitivnim nalazom (pozitivni na lupus antikoagulantno antitijelo, antikardiolipinsko antitijelo i anti-beta-2-glikoproteinsko antitijelo), kod kojih primjena lijekova iz grupe DOAC može biti povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u odnosu na primjenu antagonista vitamina K.

#### Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention, PCI*) sa ugradnjom stenta

Klinički podaci dostupni su iz interventne studije s primarnim ciljem procijene sigurnosti kod pacijenata s ne-valvularnom fibrilacijom atrijske koji se podvrgavaju PCI s ugradnjom stenta. Podaci o efikasnosti kod ove populacije su ograničeni (vidjeti Odjeljke 4.2 i 5.1). Nema dostupnih podataka za ovakve pacijente koji imaju moždani udar/TIA u anamnezi.

#### Hemodinamički nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti čije stanje zahtijeva trombolizu ili pulmonalnu embolektomiju

Primjena lijeka XANIRVA se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj embolektomiji, jer bezbjednost i učinkovitost rivaroksabana nisu potvrđeni u ovim kliničkim situacijama.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti liječeni antitrombotičkim sredstvima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primjene stalnih epiduralnih katetera ili istovremene primjene lijekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kod ovih pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije crijeva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primijeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Prije neuraksijalne intervencije ljekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva sa upotrebom rivaroksabana 15 mg ili 20 mg u ovim situacijama.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primjenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se procijeni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana nizak. Međutim, nije poznato tačno vrijeme za postizanje dovoljno slabog antikoagulantnog učinka kod svakog pacijenta i treba ga odvagati u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka. Bazirano na farmakokinetičkim karakteristikama, od posljednje primjene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih pacijenata najmanje 18 sati, a kod pacijenata starije životne dobi najmanje 26 sati (vidjeti dio 5.2). Nakon vađenja katetera mora proći najmanje 6 sati prije primjene sljedeće doze rivaroksabana. Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primjenu rivaroksabana treba odložiti za 24 časa. Nema dostupnih podataka o vremenu postavljanja ili uklanjanja neuraksijalnog katetera kod djece dok su na rivaroksabanu. U takvim slučajevima prekinite primjenu rivaroksabana i razmislite o kratkodjelujućem parenteralnom antikoagulansu.

#### Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ako je potrebna invazivna procedura ili hirurški zahvat, terapija lijekom XANIRVA 15 mg se mora prekinuti najmanje 24 sata prije zahvata ukoliko je to moguće i na osnovu kliničke procjene ljekara. Ako se postupak ne može odložiti, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja s obzirom na hitnost zahvata.

Primjena lijeka XANIRVA mora se što prije nastaviti nakon invazivne procedure ili hirurškog zahvata pod uslovom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog ljekara (vidjeti Dio 5.2).

#### Populacija starije životne dobi

Sa starošću može biti povećan rizik od krvarenja (vidjeti Dio 5.2).

#### Dermatološke reakcije

U toku post-marketinškog praćenja lijeka prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/Toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom koje su povezane sa primjenom rivaroksabana (vidjeti Dio 4.8). Pacijenti su izgleda u najvećem riziku za nastanak ovih reakcija na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početna reakcija se javlja tokom prvih nedjelja terapije. Primjenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi ozbiljnog kožnog osipa (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i kod kojeg se javljaju plikovi) ili bilo kojeg drugog simptoma preosjetljivosti povezanog sa mukoznim lezijama.

#### Pomoćne supstance

Xanirva 15mg sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek. Lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti tako da možemo reći da praktično „ne sadrži natrijum“.

### **4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Opseg interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat. Dolje navedeni podaci o interakcijama dobijeni su kod odraslih i upozorenja u odjeljku 4.4 treba uzeti u obzir i za pedijatrijsku populaciju.

#### Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primjena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno), odnosno ritonavinom (600 mg, dva puta dnevno) povećala je 2,6 puta/2,5 puta srednju PIK vrijednost rivaroksabana, a 1,7 puta/1,6 puta srednju vrijednost  $C_{max}$  rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamičkih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Stoga se lijek XANIRVA ne preporučuje pacijentima koji su istovremeno na terapiji azolnim antimikoticima za sistemsku primjenu kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitorima HIV proteaze. Ove aktivne supstance snažni su inhibitori kako CYP3A4, tako i P-gp transportera (vidjeti Dio 4.4).

Očekuje se da aktivne supstance koje snažno inhibiraju samo jedan od puteva eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 ili P-gp transportera, u manjoj mjeri povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg, dva puta dnevno), na primjer, za koji se smatra da je snažan inhibitor CYP3A4 i umjeren inhibitor P-gp transportera, povećavao je srednju PIK vrijednost



rivaroksabana 1,5 puta, a  $C_{max}$  rivaroksabana 1,4 puta.

Interakcija sa klaritromicinom najvjerojatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega vidjeti Dio 4.4).

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno) koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter povećavao je srednju PIK i  $C_{max}$  vrijednost rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najvjerojatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega blagog intenziteta primjena lijeka eritromicin (u dozi od 500 mg, tri puta dnevno) dovela je do povećanja srednje PIK vrijednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja od 1,6 puta  $C_{max}$  vrijednosti rivaroksabana u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega primjena eritromicina je dovela do povećanja srednje PIK vrijednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrijednosti  $C_{max}$  od 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega (vidjeti Dio 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umjereno inhibira CYP3A4 povećao je srednju PIK vrijednost 1,4 puta i srednji  $C_{max}$  1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najvjerojatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata. (Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega vidjeti Dio 4.4).

S obzirom na ograničene dostupne kliničke podatke za dronedaron, istovremenu primjenu sa rivaroksabanom treba izbjegavati.

#### Antikoagulansi

Nakon istovremene primjene enoksaparina (40 mg, jedna doza) sa rivaroksabanom (10 mg, jedna doza) zapažen je aditivni anti-faktor Xa efekat, bez bilo kakvog dodatnog uticaja na testove koagulacije (PT, aPTT). Enoksaparin nije uticao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja potreban je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti Odjeljke 4.3 i 4.4).

#### NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nije primijećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja poslije istovremene primjene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca farmakodinamički odgovor može biti izraženiji.

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada je rivaroksaban primijenjen u kombinaciji sa 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (početna doza od 300 mg, a zatim doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju sa rivaroksabanom (15 mg), ali je u jednoj podgrupi pacijenata primijećen relevantan porast vremena krvarenja koji nije korelirao sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko su pacijenti istovremeno na terapiji sa NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lijekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti Dio 4.4).

#### SSRI/SNRI

Kao i kod drugih antikoagulanasa, postoji mogućnost da su pacijenti izloženi većem riziku od krvarenja kod istovremene primjene rivaroksabana sa SSRI i SNRI zbog prijavljenih efekata ovih lijekova na trombocite. Kod istovremene primjene SSRI/SNRI i rivaroksabana u kliničkim ispitivanjima primijećena je numerički veća stopa ozbiljnih ili klinički relevantnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna u svim terapijskim grupama.

#### Varfarin

Prebacivanjem pacijenata sa antagonista vitamina K varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili sa rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produženo je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (pojedinačne INR vrijednosti do 12 se mogu uočiti), dok je uticaj na inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombin potencijal bio aditivan.

Za ispitivanje farmakodinamičkih efekata rivaroksabana tokom perioda prebacivanja mogu se koristiti aktivnost anti-faktora Xa, PiCT i Heptest, jer varfarin nije imao uticaj na njih. Četvrtog dana nakon

posljednje doze varfarina svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo uticaj rivaroksabana.

Za ispitivanje farmakodinamičkih efekata varfarina tokom perioda prebacivanja, mjerenje INR se može koristiti za  $C_{trough}$  rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog unošenja rivaroksabana), jer rivaroksaban minimalno utiče na test u tom trenutku.

Nije zapažena bilo kakva farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

#### Induktori CYP3A4

Istovremena primjena rivaroksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, za približno 50% smanjivala je srednju PIK vrijednost rivaroksabana, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamičkih efekata. Istovremena primjena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion (*Hypericum perforatum*)) može takođe smanjiti koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Zbog toga istovremenu primjenu snažnih induktora CYP3A4 treba izbjegavati, osim ukoliko pacijent nije pod stalnim praćenjem zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboze.

#### Interakcije sa ostalim lijekovima

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije pri istovremenoj primjeni rivaroksabana sa midazolamom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter) ili atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor protonске pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do indukcije niti do inhibicije bilo kojeg važnijeg izoenzima CYP, kao što je CYP3A4.

#### Laboratorijski parametri

Parametri koagulacije (npr. PT, aPTT, HepTest) mijenjaju se, kako se i očekuje, zbog mehanizma djelovanja rivaroksabana (vidjeti Dio 5.1).

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

#### Trudnoća

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljeni kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti Dio 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, rizika od krvarenja i podataka o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, XANIRVA je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti Dio 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu treba da izbjegavaju trudnoću tokom liječenja rivaroksabanom.

#### Dojenje

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovljeni kod dojilja. Podaci na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga je XANIRVA kontraindikovano tokom dojenja (vidjeti Dio 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

#### Plodnost

Nisu provedene specifične studije sa rivaroksabanom kod ljudi kako bi se procijenili uticaji na plodnost. U studiji o uticaju na plodnost mužjaka i ženki pacova nisu uočeni efekti (vidjeti Dio 5.3).

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Rivaroksaban ima mali uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljene su neželjene reakcije poput sinkope (učestalost: povremeno) i vrtoglavice (učestalost: često) (vidjeti Dio 4.8). Pacijenti kod kojih se jave ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

### **4.8 Neželjena dejstva**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Bezbjednost rivaroksabana je procijenjena u trinaest pivotalnih studija faze III (vidjeti Tabelu 1).

Sveukupno, 69.608 odraslih pacijenata u devetnaest studija faze III i 488 pedijatrijskih pacijenata u dvije studije faze II i dvije faze III bilo je izloženo rivaroksabanu.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

**Tabela 1: Broj pacijenata u studijama, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije kod odraslih i djece faza III studije**

Indikacija	Broj pacijenata*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje terapije
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena (ugradnji vještačkog kuka ili koljena)	6.097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	3.997	10 mg	39 dana
Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija recidiva	6.790	1.-21. dan: 30 mg 22. Dan i dalje: 20 mg Poslije najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje VTE-a i prevencija ponovnog pojavljivanja VTE-a u terminske novorođenčadi i djece mlađe od 18 godina nakon započinjanja standardne antikoagulantne terapije	329	Doza prilagođena tjelesnoj masa kako bi se postigla slična izloženost kao kod odraslih liječenih od DVT s 20 mg rivaroksabana jednom dnevno	12 mjeseci
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	7.750	20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotičnih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)	10.225	5 mg ili 10 mg primijenjeno ili samo uz acetilsalicilnu kiselinu ili uz acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel ili tiklopidin	31 mjeseci
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	18.244	5 mg primijenjeno uz acetilsalicilnu kiselinu ili rivaroksaban 10 mg samostalno	47 mjeseci
	3.256**	5 mg istovremeno s ASK	42 mjeseci

\*Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabana

\*\* Iz studije VOYAGER PAD

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bila krvarenja (vidjeti Dio 4.4. i „Opis odabranih neželjenih dejstava“ niže) (Tabela 2).

Najčešće prijavljena krvarenja su bila epistaksa (4,5%) i krvarenje u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

**Tabela 2: Stope krvarenja\* i anemije kod pacijenata izloženih rivaroksabanu tokom dovršenih studija faze III kod odraslih i djece**

Indikacija	Krvarenje	Anemija
------------	-----------	---------

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena (ugradnji vještačkog kuka ili koljena)	6,8% pacijenata	5,9% pacijenata
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod hospitalizovanih hroničnih pacijenata	12,6% pacijenata	2,1% pacijenata
Terapija TDV, terapija PE i prevenција njihovih recidiva	23% pacijenata	1,6% pacijenata
Liječenje VTE-a i prevenција ponovnog pojavljivanja VTE-a u terminske novorođenčadi i djece mlađe od 18 godina nakon započinjanja standardne antikoagulantne terapije	39,5% pacijenata	4,6% pacijenata
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom	28 na 100 pacijent - godina	2,5 na 100 pacijent - godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata poslije AKS	22 na 100 pacijent - godina	1,4 na 100 pacijent - godina
Prevenција aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija (BKA)/bolešću perifernih arterija (BPA)	6,7 na 100 pacijent - godina	0,15 na 100 pacijent - godina**
	8,38 na 100 pacijent - godina <sup>#</sup>	0,74 na 100 pacijent - godina <sup>***#</sup>

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

\*\* U COMPASS ispitivanju je incidenca anemije niska zbog selektivnog načina prikupljanja neželjenih događaja.

\*\*\* Primijenjen je selektivni pristup prikupljanju neželjenih dejstava

# Iz studije VOYAGER PAD

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost neželjenih reakcija za rivaroksaban kod odraslih i djece je prikazana u Tabeli 3 prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalost je definisana na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

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

veoma rijetko ( $< 1/10.000$ )

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

**Tabela 3: Sve neželjene reakcije prijavljene kod odraslih pacijenata u kliničkim studijama faze III ili primjenom nakon stavljanja u promet\* te u dvije studije faze II i dvije faze III kod pedijatrijskih pacijenata**

Često	Povremeno	Rijetko	Vrlo rijetka	Nepoznata
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) <sup>A</sup> , trombocitopenija			
<b>Poremećaji imunog sistema</b>				

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

	Alergijske reakcije, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
Vrtoglavice, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
<b>Poremećaji oka</b>				
Krvarenje u oku  (uključujući konjunktivalno krvarenje)				
<b>Srčani poremećaji</b>				
	Tahikardija			
<b>Vaskularni poremećaji</b>				
Hipotenzija, hematomi				
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
Epistaksa, hemoptizija			Eozinofilna pneumonija	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				
Krvarenje desni, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, mučnina, konstipacija <sup>A</sup> , dijareja, povraćanje <sup>A</sup>	Suhoća usta			
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				
Povećane vrijednosti transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, povećana koncentracija bilirubina, povećana vrijednost alkalne fosfataze u krvi <sup>A</sup> , povećana vrijednost GGT <sup>A</sup>	Žutica, povećana koncentracija konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja vrijednosti ALT-a), holestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				

Pruritus (uključujući neuobičajene slučajeve generalizovanog pruritusa), osip, ekhimoza, kutano i subkutano krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/Toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				
Bol u ekstremitetima <sup>A</sup>	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom nakon krvarenja
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>				
Krvarenje iz urogenitalnog trakta (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), insuficijencija bubrega (uključujući povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree)				Insuficijencija bubrega /akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
Groznica <sup>A</sup> , periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Opšte loše stanje (uključujući slabost)	Lokalizovani edem <sup>A</sup>		
<b>Ispitivanja</b>				
	Povećane vrijednosti LDH <sup>A</sup> , povećana vrijednost lipaze <sup>A</sup> , povećana vrijednost amilaze <sup>A</sup>			
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>				
Postintervencijsko (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>		krvarenje pseudoaneurizme <sup>C</sup>		

A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju

elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

B: uočeno u terapiji TDV, PE i prevenciji njihovih recidiva kao veoma često kod žena < 55 godina

C: uočeno kao povremeno neželjeno dejstvo kod prevencije aterotrombotičkih događaja poslije akutnog koronarnog sindroma (AKS) (poslije perkutane koronarne intervencije)

\* Primijenjen je unaprijed određeni selektivni pristup u prikupljanju prijava neželjenih događaja, tokom faze III studija. Incidenca neželjenih reakcija nije se povećala i nije utvrđena nova nuspojava nakon analize ovih studija.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Uslijed farmakološkog mehanizma dejstva primjena lijeka rivaroksaban može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili primjetnog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i ozbiljnost (uključujući fatalni ishod) variraće prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (vidjeti Dio 4.9 „Postupak u slučaju krvarenja”). U kliničkim ispitivanjima su se krvarenja sluzokože (tj. epistaksa, gingivalna, gastrointestinalna, genitourinarna uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija češće javljali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa VKA terapijom. Stoga bi pored adekvatnog kliničkog nadzora laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo imati značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i procjenu kliničke relevantnosti vidljivih krvarenja kada se to procijeni odgovarajućim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom ozbiljnom arterijskom hipertenzijom i/ili u slučaju istovremene terapije koja utiče na hemostazu (vidjeti „Rizik od hemoragije” u odjeljku 4.4).

Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije uslijed krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bljedilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivi otok, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije uočeni su simptomi srčane ishemije poput bola u grudima ili angine pektoris.

Kod primjene lijeka rivaroksaban prijavljene su poznate komplikacije nakon ozbiljnog krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega uslijed hipoperfuzije. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom evaluacije stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

#### Pedijatrijska populacija

##### Terapija VTE i prevencija ponavljanja VTE

Procjena sigurnosti kod djece i adolescenata temelji se na podacima o sigurnosti iz dvije faze II i jedne faze III otvorene aktivne kontrolisane studije kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od rođenja do 18 godina. Sigurnosni nalazi bili su uopšteno slični između rivaroksabana i komparatora u različitim pedijatrijskim dobnim grupama. Uopšteno, sigurnosni profil kod 412 djece i adolescenata liječenih rivaroksabanom bio je sličan onom uočenom u odrasloj populaciji i dosljedan u svim dobnim podgrupama, iako je procjena ograničena malim brojem pacijenata. Kod pedijatrijskih pacijenata, glavobolja (vrlo često, 16,7%), groznica (vrlo često, 11,7%), epistaksa (vrlo često, 11,2%), povraćanje (vrlo često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povećanje bilirubina (često, 1,5%) i povećan konjugovani bilirubin (manje često, 0,7%) prijavljeni su češće u poređenju s odraslima. U skladu s odraslom populacijom, menaragija je uočena kod 6,6% (često) adolescentica nakon menarhe.

Trombocitopenija uočena u postmarketinškom iskustvu kod odrasle populacije

bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim studijama. Nuspojave na lijekove kod pedijatrijskih pacijenata bile su prvenstveno 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:

- o putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- o putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Kod odraslih, zabilježeni su rijetki slučajevi predoziranja sa do 1.960 mg. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo nadzirati zbog komplikacija krvarenja ili drugih nuspojava (vidjeti dio "Postupak u slučaju krvarenja").

Dostupni su ograničeni podaci o djeci. Zbog ograničene apsorpcije očekuje se maksimalan učinak bez daljnjeg povećanja prosječne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili više kod odraslih, međutim, podaci o suprat terapijskim dozama kod djece nisu dostupni.

Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji djeluje antagonistički na farmakodinamički efekat rivaroksabana (vidjeti sažetak karakteristika lijeka za andeksanet alfa). U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija.

##### Postupak u slučaju krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija krvarenja, sljedeću primjenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti na odgovarajući način.

Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati kod odraslih. Poluživot kod djece procijenjen korištenjem pristupa modelovanja populacijske farmakokinetike (popPK) kraći je (vidjeti dio 5.2). Postupak treba prilagoditi svakom pacijentu individualno u skladu sa težinom i mjestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod ozbiljne epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamičku suportivnu terapiju, primjenu derivata krvi (pakovani eritrociti ili svježe zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore pomenutim mjerama, treba razmotriti primjenu specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva Xa (andeksanet alfa), koji natagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana, ili specifičnog sredstva za poništavanje prokoagulansa kao što je koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), treba uzeti u obzir i koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kod odraslih i djece koji primaju rivaroksaban trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa primjenom ovih proizvoda. Preporuka se takođe zasniva na ograničenim nekliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od poboljšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa hematologom (vidjeti Dio 5.1).

Ne očekuje se da protaminsulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustava kod odraslih koji primaju rivaroksaban. Nema iskustva s primjenom ovih lijekova kod djece koja primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primjenom sistemskih hemostatika (dezmopresin) kod pacijenata koji primaju rivaroksaban. Zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

##### Mehanizam dejstva

Rivaroksaban je visoko selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživnošću nakon peroralne primjene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spoljašnji) put kaskade koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

##### Farmakodinamičko dejstvo

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**



Kod ljudi je primijećena dozno-zavisna inhibicija aktivnosti faktor Xa. Rivaroksaban dozno-zavisno utiče na protrombinsko vrijeme (eng. *Prothrombin Time* - PT), što značajno korelira sa koncentracijama u plazmi (r iznosi 0,98) ukoliko se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi mogu dati drugačije rezultate. PT treba očitavati u sekundama, pošto je INR kalibrisan i validiran za kumarine i ne može se koristiti za druge antikoagulanse.

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban za terapiju TDV i PE i prevenciju njihovih recidiva, 5/95 percentila PT vrijednosti (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme postizanja maksimalnog efekta) za 15 mg dva puta dnevno obuhvata raspon od 17 do 32 s, a za 20 mg rivaroksabana jednom dnevno od 15 do 30 s. Kod najnižih koncentracija (u periodu 8-16 sati nakon unosa tablete) 5/95 percentila za 15 mg dva puta dnevno obuhvata raspon od 14 do 24 s, a za 20 mg jednom dnevno (18-30 sati nakon unosa tablete) od 13 do 20 s.

Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji primaju rivaroksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, 5/95 percentila za PT (Neoplastin) 1-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme postizanja maksimalnog efekta) kod pacijenata liječenih dozom od 20 mg jednom dnevno se kretao od 14 do 40 s, a kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 10 do 50 s.

Kod najmanjih koncentracija (u periodu od 16 do 36 sati nakon uzimanja tablete) 5/95 percentila kod pacijenata na terapiji sa 20 mg jednom dnevno se kretao od 12 do 26 s, a kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega na terapiji sa 15 mg jednom dnevno od 12 do 26 s.

U kliničkoj farmakološkoj studiji reverzije farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22) procjenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 i.j./kg) dva različita tipa PCC-a, PCC sa 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a sa 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrijednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundu unutar 30 minuta, u poređenju sa smanjenjem od približno 3,5 sekundi koje je zapaženo kod PCC sa 4 faktora.

Suprotno tome, PCC sa 3 faktora je imao veći i brži cjelokupni efekat na reverziju promjena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora (vidjeti Dio 4.9).

Aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (eng. *Activated Partial Thromboplastin Time* - aPTT) i HepTest takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procjenu farmakodinamičkih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se provodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom liječenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano, nivo rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor - Xa testovima (vidjeti Dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

PT (reagens neoplastina), aPTT i anti-Xa test (s kalibriranim kvantitativnim testom) pokazuju blisku korelaciju s koncentracijama u plazmi kod djece. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna s nagibom blizu 1. Mogu se pojaviti pojedinačna odstupanja s višim ili nižim vrijednostima anti-Xa u poređenju s odgovarajućim koncentracijama u plazmi. Nema potrebe da se provodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom liječenja rivaroksabanom. Međutim, ako je klinički indikovano, koncentracije rivaroksabana mogu se izmjeriti kalibriranim kvantitativnim testovima anti-faktora Xa u mcg/l (vidjeti tabelu 13 u odjeljku 5.2 za raspone opaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi kod djece). Donja granica kvantifikacije mora se uzeti u obzir kada se anti-Xa test koristi za kvantificiranje koncentracije rivaroksabana u plazmi kod djece. Nije utvrđen prag učinkovitosti ili sigurnosnih događaja.

#### Klinička efikasnost i bezbjednost

##### *Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom*

Kliničko ispitivanje rivaroksabana dizajnirano je tako da se pokaže efikasnost ovog lijeka u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom.

U pivotalnoj dvostruko slijepoj studiji ROCKET AF bilo je uključeno 14.264 pacijenta koji su primali ili lijek rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina bio 30-49 ml/min) ili varfarin titriran do ciljane vrijednosti INR od 2,5 (terapijske vrijednosti 2,0 do 3,0). Medijana vremena trajanja terapije je iznosila 19 mjeseci, a ukupno trajanje terapije je bilo do 41 mjeseca. 34,9% pacijenata su dobijali acetilsalicilnu kiselinu, a 11,4% neki od antiaritmika klase III uključujući amjodaron.

Lijek rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin u primarnom zbirnom ishodu efikasnosti kod moždanog udara i ne-CNS sistemske embolije. Kod pacijenata koji su bili na terapiji po protokolu, moždani udar ili sistemska embolija su se javili kod 188 pacijenata na rivaroksabanu

(1,71% po godini) i 241 na varfarinu (2,16% po godini) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; P<0,001 za neinferiornost). Među svim randomizovanim pacijentima koji su analizirani u skladu sa ITT, primarni događaji su se desili kod 269 na rivaroksabanu (2,12% po godini) i 306 na varfarinu (2,42% po godini) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P<0,001 za neinferiornost; P=0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarne ishode testirane po hijerarhijskom rangu u ITT analizi su prikazani u Tabeli 4.

Među pacijentima u varfarinskoj grupi, INR vrijednosti su bile unutar terapijskog opsega (2,0 do 3,0) u prosjeku 55% vremena (medijana, 58%; interkvartilni raspon, 43 do 71). Efekat rivaroksabana se nije razlikovao u odnosu na nivo centra TTR (Time in Target INR Range od 2,0 - 3,0) u kvartilima podjednake veličine (P=0,74 za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru, odnos rizika (hazard ratio) sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Stope učestalosti za glavni bezbjednosni ishod (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) bile su slične za obje terapijske grupe (vidjeti Tabelu 5).

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz faze III ROCKET AF**

Populacija u studiji	ITT analize efikasnosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	HR (95% CI) p-vrijednost, test superiornosti
Moždani udar i ne-CNS sistemska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74- 1,03) 0,117
Moždani udar, ne-CNS sistemska embolija i vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84- 1,05) 0,265
Moždani udar, ne-CNS sistemska embolija, vaskularna smrt 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
- Ne-CNS sistemska embolija	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 bezbjednosti iz faze III ROCKET AF**

Populacija u studiji	Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom <sup>a)</sup>
----------------------	--

Terapijska doza	Rivaroksaban jednom dnevno 20 mg (15 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 pacijent-godina)	HR (95% CI) p-vrijednost
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96- 1,11) 0,442
Obilna krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90- 1,20) 0,576
- Smrt uslijed krvarenja*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31- 0,79) 0,003
- Kritično krvarenje 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 eritrocita ili pune krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01- 1,55) 0,044
Klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96- 1,13) 0,345
Mortalitet uslijed svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70- 1,02) 0,073

a) Populacija na kojoj se ocjenjuje bezbjednost, na terapiji

\* Nominalno značajno

Dodatno, uz ispitivanje faze III studije ROCKET AF, sprovedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte sa jednom grupom (XANTUS), nakon stavljanja lijeka u promet, sa centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i obilna krvarenja.

Bilo je uključeno 6.704 pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije van CNS u kliničkoj praksi. U studiji Xantus, srednja vrijednost CHADS<sub>2</sub> skor je bio 1,9 i HAS-BLED skora 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gdje je srednja vrijednost za CHADS<sub>2</sub> skor bila 3,5 dok je srednja vrijednost HAS-BLED skora bila 2,8. Ozbiljna krvarenja su se javila kod 2,1 na 100 pacijent-godina.

Smrtonosno krvarenje je prijavljeno kod 0,2 na 100 pacijent-godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijent-godina. Moždani udar ili sistemska embolija van CNS-a su zabilježeni kod 0,8 na 100 pacijent-godina.

Ovi rezultati u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovljenim bezbjednosnim profilom za ovu indikaciju. U post-marketinškim, neintervencijskim studijama, sa više od 162 000 pacijenata iz četiri zemlje, kod kojih je rivaroksaban propisan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata s

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

nevalvularnom fibrilacijom atrijske. Stopa događaja za ishemijski moždani udar bila je 0,70 (95% CI 0,44-1,12) na 100 pacijenata-godina. Krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom dogodilo se pri stopama događaja 100 pacijent-godina od 0,43 (95% CI 0,31-0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65-1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvarenje i 0,40 (95% CI 0,25-0,65) za ostala krvarenja.

#### Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slijepom završnom evaluacijom (X-VERT) provedena je na 1.504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije antikoagulansima) sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilju poređenja rivaroksabana sa dozno prilagođenim VKA (randomizacija 2:1) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Primijenjene metode su uključivale TEE vođenu (1-5 dana pred-tretmana) ili konvencionalnu kardioverziju (najmanje tri nedjelje pred-tretmana). Glavni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, sistemska embolija izvan CNS-a, infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt) se desio kod 5 (0,5%) pacijenata u rivaroksaban grupi (n=978) i 5 (1,0%) pacijenata u VKA grupi (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15 - 1,73; modifikovana ITT populacija). Glavni bezbjednosni ishod (obilno krvarenje) se javio redom kod 6 (0,6%), i 4 (0,8%) pacijenta u rivaroksaban (n=988), odnosno VKA (n=499) grupi (RR 0,75; 95% CI 0,21-2,67; bezbjednosna populacija). Ova eksplorativna studija je pokazala uporedivu efikasnost i bezbjednost između rivaroksabana i VKA terapijskih grupa u okolnostima kardioverzije.

#### Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgnu PCI sa postavljanjem stenta

Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF-PCI) provedena je na 2.124 pacijenta sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su se podvrgli PCI sa postavljanjem stenta kod primarne ateroskleroze, u cilju poređenja bezbjednosti dva terapijska režima sa rivaroksabanom i jednog sa VKA. Pacijenti su nasumično raspoređivani u odnosu 1:1:1 za cjelokupnu 12-mjesečnu terapiju. Pacijenti sa moždanim udarom ili TIA u anamnezi su bili izuzeti iz studije.

Grupa 1 je dobijala 15 mg rivaroksabana jednom dnevno (odnosno 10 mg/dan kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorom. Grupa 2 je dobijala 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno uz dvojni anti-trombotičnu terapiju (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) (npr. klopidogrel 75 mg [ili alternativni P2Y12 inhibitor] uz malu dozu acetilsalicilne kiseline [ASK]) tokom jednog, 6 ili 12 mjeseci, nakon čega je primjenjivan rivaroksaban u dozi od 15 mg (odnosno 10 mg kod ispitanika sa klirensom kreatinina od 30-49 ml/min) jednom dnevno uz malu dozu ASK.

Grupa 3 je dobijala prilagođenu dozu VKA uz DAPT tokom jednog, 6 ili 12 mjeseci, nakon čega su pacijenti prevođeni na terapiju VKA u prilagođenoj dozi uz niskodoznu ASK.

Primarni parametar praćenja bezbjednosti, klinički značajna krvarenja, su se javila redom kod 109 (15,7%), 117 (16,6%), odnosno kod 167 (24,0%) ispitanika u grupi 1, 2 i 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76;  $p < 0,001$  i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80;  $p < 0,001$  redom).

Sekundarni parametar praćenja (zbir kardiovaskularnih događaja- KV smrt, IM ili moždani udar) se javio kod 41 (5,9%) ispitanika iz grupe 1, 36 (5,1%) ispitanika iz grupe 2 i 36 (5,2%) ispitanika iz grupe 3.

Oba terapijska režima sa rivaroksabanom pokazala su značajno smanjenje klinički značajnih krvarenja u poređenju sa VKA terapijskim režimom, kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti PCI sa postavljanjem stenta.

Osnovni cilj PIONEER AF-PCI studije je bila procjena bezbjednosti. Podaci o efikasnosti (uključujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

#### *Terapija TDV, PE i prevencija rekurentne TDV i PE*

Klinički program lijeka rivaroksaban dizajniran je tako da pokaže efikasnost ovog lijeka u inicijalnom liječenju, nastavku terapije akutne TDV i PE i u prevenciji rekurentnih stanja.

U ispitivanje je uključeno preko 12.800 pacijenata u četiri randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) a dodatno je sprovedena i unaprijed definisana zbirna analiza Einstein DVT i Einstein PE studija. Ukupno zbirno trajanje terapije u svim studijama je bilo do 21 mjesec.

U Einstein DVT studiju uključeno je 3.449 pacijenata sa akutnom TDV koji su bili na terapiji TDV i prevenciji rekurentne TDV i PE (pacijenti sa simptomatskom PE su bili isključeni iz ovog ispitivanja). Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 mjeseci, zavisno od kliničke procjene ispitivača.

Tokom prve 3 nedjelje terapije akutne TDV dat je rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno. A potom 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U Einstein PE studiju su uključena 4.832 pacijenta sa akutnom PE koji su bili na terapiji PE i prevenciji rekurentne TDV i PE. Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 mjeseci, zavisno od kliničke procjene ispitivača. Za inicijalnu terapiju akutne PE dat je rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom tri nedjelje. A potom 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obje studije, Einstein DTV i Enstein PE, u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primijenjenog najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K dok nije postignut PT/INR u terapijskom opsegu ( $\geq 2,0$ ). Terapija je nastavljena antagonistom vitamina K prilagođene doze radi održavanja PT/INR vrijednosti unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U Einstein Extension studiji kod 1.197 pacijenata sa TDV ili PE, ispitivana je prevencija rekurentne TDV i PE. Dužina terapije trajala je dodatnih 6 ili 12 mjeseci, u zavisnosti od kliničke procjene ispitivača, a kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 mjeseci terapije zbog venske tromboembolije. Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno je upoređen sa placebo.

U studijama Einstein DVT, PE i Extension korišćeni su isti unaprijed definisani primarni i sekundarni ishodi efikasnosti. Primarni ishod efikasnosti bila je simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili fatalnih ili ne-fatalnih PE. Sekundarni ishod efikasnosti je definisan kao zbir rekurentnih TDV, ne-fatalnih PE i mortaliteta uslijed svih uzroka.

U Einstein Choice studiji, kod 3.396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom TDV i/ili PE koji su završili 6-12 mjeseci antikoagulantne terapije, ispitivana je prevencija fatalne PE ili ne-fatalne simptomatske rekurentne TDV ili PE. Pacijenti sa indikacijom za nastavak antikoagulantne terapije u terapijskim dozama bili su isključeni iz studije. Dužina terapije trajala je do 12 mjeseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i rivaroksabanom u dozi od 10 mg primijenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primijenjene jednom dnevno.

Primarni ishod efikasnosti bila je simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih TDV ili fatalnih ili ne-fatalnih PE.

U Einstein DVT studiji (vidjeti Tabelu 6) rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ( $< 0,0001$  (test za neinferiornost); odnos rizika 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (test superiornosti)). Unaprijed specifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus ozbiljna krvarenja) prijavljena je uz odnos rizika 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), nominalna p vrijednost  $p=0,027$ ) u korist rivaroksabana. INR vrijednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosjekom 60,3% vremena za prosječno trajanje terapije od 189 dana i 55,4%, 60,1%, i 62,8% vremena u grupama namjeravane dužine terapije od 3, 6, odnosno 12.

U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosječnog TTR-a centra (*Time in Target INR Range* 2,0 - 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE ( $P=0,932$  za interakciju).

Unutar najvišeg tercila prema centru odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,69 (95% CI : 0,35- 1,35).

Stope učestalosti za primarni ishod bezbjednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna), kao i sekundarni ishod bezbjednosti (ozbiljna krvarenja) bile su slične za obje terapijske grupe.

**Tabela 6: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti iz Einstein DVT studije faze III**

Populacija u studiji	3.449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena	
Terapijska doza i dužina primjene	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci n=1.731	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3,6 ili 12 mjesec n=1.718
Simptomatska rekurentna VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
- Simptomatska rekurentna PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)

- Simptomatska rekurentna DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
- Simptomatski PE i TDV	1 (0,1 %)	0
- Fatalna PE/smrt gdje se ne može isključiti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Ozbiljna krvarenja	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedjelje, potom 20 mg jednom dnevno  
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja sa VKA  
\*  $p < 0,0001$  (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 2,0); odnos rizika: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superiornost)

U Einstein PE studiji (vidjeti Tabelu 7) rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti ( $p = 0,0026$  (test za neinferiornost); odnos rizika: 1,123 (0,749 - 1,684)). Unaprijed definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) objedinjene analize zabilježila je HR 0,849 ((95%CI: 0,633 - 1,139) nominalna p vrijednost  $p = 0,275$ ). INR vrijednosti su bile unutar terapijskog opsega sa prosjekom 63% vremena za prosječno trajanje terapije od 215 dana i 57%, 62%, i 65% vremena u grupama namjeravane dužine terapije od 3, 6, odnosno 12 mjeseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosječnog centralnog TTR (*Time in Target INR Range 2,0 - 3,0*) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE ( $P = 0,082$  za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru odnos rizika sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI : 0,277- 1,484).

Stope incidence za primarni ishod bezbjednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) bile su neznatno niže u rivaroksaban terapijskoj grupi (10,3% (249/2412)) nego u enoksaparin/VKA terapijskoj grupi (11,4% (274/2405)). Incidenca sekundarnog ishoda bezbjednosti (ozbiljna krvarenja) bila je niža u rivaroksaban grupi (1,1% (26/2412)) nego u enoksaparin/VKA grupi (2,2% (52/2405)) uz odnos rizika 0,493 (95%CI: 0,308- 0,789).

**Tabela 7: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti iz Einstein PE studije faze III**

Populacija u studiji	4.832 pacijenta sa akutnom simptomatskom PE	
Terapijska doza i dužina primjene	Rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci n=2.419	Enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci n=2.413
Simptomatska rekurentna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
- Simptomatska rekurentna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
- Simptomatska rekurentna TDV	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
- Simptomatski PE i TDV	0	2 (< 0,1 %)
- Fatalna PE/smrt gdje se ne može isključiti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Ozbiljna krvarenja	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedjelje, potom 20 mg jednom dnevno  
b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja sa VKA

\*  $p < 0,0026$  (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 2,0); odnos rizika: 1,123(0,749 - 1,684)

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

**Tabela 8: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti iz objedinjene analize Einstein TDV i Einstein PE studija faze III**

Populacija u studiji	8.281 pacijenata sa akutnom simptomatskom TDV ili PE	
Terapijska doza i dužina primjene	Rivaroksaban <sup>a</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci n=4.150	Enoksaparin/VKA <sup>b</sup> 3, 6 ili 12 mjeseci n=4.131
Simptomatska rekurentna VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomatska rekurentna PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomatska rekurentna TDV	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomatska PE i TDV	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt gdje se PE ne može isključiti	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja klasifikovana kao obilna	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Obilna krvarenja	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedjelje, potom 20 mg jednom dnevno

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se i nastavlja sa VKA

\*  $p < 0,0001$  (neinferiornost u odnosu na predefinisani odnos rizika 1,75); odnos rizika: 0,886( 0,661 - 1,186)

Predefinisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus ozbiljna krvarenja) objedinjene analize zabilježila je odnos rizika 0,771 ((95%CI: 0,614 - 0,967), nominalna p vrijednost  $p=0,0244$ ).

U Einstein Extension studiji (vidjeti Tabelu 9) rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja) postojala je nesignifikantna brojno veća stopa incidence za pacijente na prevenciji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbjednosti (ozbiljna krvarenja ili klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna) pokazao je više stope za pacijente na terapiji rivaroksabanom 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

**Tabela 9: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti iz Einstein Extension studije faze III**

Populacija u studiji	1.197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije	
Terapijska doza i dužina primjene	Rivaroksaban <sup>a</sup> 6 ili 12 mjeseci n=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci n=594
Simptomatska rekurentna VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)

- Simptomatska rekurentna PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
- Simptomatska rekurentna DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
- PE sa smrtnim ishodom/smrt gdje se PE ne može isključiti	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ozbiljna krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno

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

U Einstein Choice studiji (vidjeti Tabelu 10) rivaroksaban od 20 mg i 10 mg pokazali su superiornost u pogledu primarnog ishoda efikasnosti u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu 100 mg. Glavni ishod bezbjednosti (ozbiljna krvarenja) kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom 20 mg i 10 mg jednom dnevno bio je sličan onom kod pacijenata koji su bili na terapiji sa 100 mg acetilsalicilne kiseline.

**Tabela 10: Rezultati efikasnosti i bezbjednosti iz Einstein Choice studije faze III**

Populacija u studiji	3.396 pacijenata koji su nastavili prevenciju rekurentne venske tromboembolije		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jednom dnevno n=1.107	Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno n=1.127	ASK 100 mg jednom dnevno n=1.131
Trajanje terapije medijana (interkvartilni raspon)	349[189- 362 ] dana	353[190- 362 ] dana	350[ 186- 362]. dana
- Simptomatska rekurentna VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4 %)
- Simptomatska rekurentna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
- Simptomatska rekurentna DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
- PE sa smrtnim ishodom/smrt gdje se PE ne može isključiti	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Simptomatska rekurentna VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja ne obuhvata CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Ozbiljna krvarenja	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinički relevantna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska rekurentna VTE ili ozbiljna krvarenja (ukupna klinička korist)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

\*  $p < 0,001$  (superiornost) lijeka rivaroksaban 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASA 100 mg jednom dnevno; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superiornost) lijeka rivaroksaban 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASA 100 mg jednom

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**



dnevno; HR=0,26 (0,14- 0,47)

+ lijek rivaroksaban 20 mg jednom dnevno u odnosu na ASA 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno)

++ Rivaroksaban 10 mg jednom dnevno u odnosu na ASA 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominalno)

Dodatno uz studije faze III - EINSTEIN program provedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali rekurentne VTE, ozbiljna krvarenja i smrt. Bilo je uključeno 5.142 pacijenta sa akutnom TDV kako bi se ispitala bezbjednost dugotrajne primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa ozbiljnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uključujući godine starosti, rak i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unaprijed određena *propensity score* stratifikovana analiza u cilju uparivanja pacijenata prema sličnim početnim karakteristikama, ali rezidualni činioci (engl. residual confounding) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođene vrijednosti HR za rivaroksaban i standardnu terapiju, bile su za obilna krvarenja 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za ponovljene VTE 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 su u skladu sa ustanovljenim bezbjednosnim profilom za ovu indikaciju.

### Pedijatrijska populacija

#### *Liječenje VTE i prevencija recidiva VTE kod djece*

Ukupno 727 djece s potvrđenom akutnom VTE, od kojih je 528 primalo rivaroksaban, proučavano je u 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih studija. Doziranje prilagođeno tjelesnoj masi kod pacijenata od rođenja do mlađih od 18 godina rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu sličnom onoj uočenoj kod odraslih pacijenata s TDV liječenim rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno, što je potvrđeno u ispitivanju faze III (vidjeti Dio 5.2).

Studija EINSTEIN Junior faze III bila je randomizirana, aktivno kontrolisana, otvorena multicentrična klinička studija na 500 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od rođenja do <18 godina) s potvrđenom akutnom VTE.

Učestvovalo je 276 djece uzrasta od 12 do < 18 godina, 101 dijete uzrasta od 6 do < 12 godina, 69 djece uzrasta od 2 do < 6 godina, i 54 djeteta uzrasta < 2 godine.

Indeks VTE je klasifikovan kao VTE povezan sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi rivaroksabana, 37/165 pacijenata u grupi za poređenje), tromboza cerebralnih vena i sinusa (CVST; 74/335 pacijenata u grupi rivaroksabana 43/165 pacijenata u komparativnoj grupi), i svi ostali uključujući TDV i PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacijenata u grupi rivaroksabana, 84/165 pacijenata u grupi za poređenje).

Najčešći prikaz indeksa tromboze kod djece uzrasta od 12 do < 18 godina bila je ne-CVC-VTE u 211 (76,4%); kod djece u dobi od 6 do < 12 godina i starosti od 2 do < 6 godina je CVST kod 48 (47,5%) i 35 (50,7%), respektivno; a kod djece mlađe od 2 godine CVC-VTE kod 37 (68,5%).

U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo djece mlađe od 6 mjeseci sa CVST.

22 pacijenta s CVST-om imalo je infekciju centralnog nervnog sistema (13 pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i 9 pacijenata u komparativnoj grupi).

VTE su provocirali trajni, prolazni ili i trajni i prolazni faktori rizika kod 438 (87,6%) djece.

Pacijenti su primali početnu terapiju terapijskim dozama UFH, LMWH ili fondaparinuksa u trajanju od najmanje 5 dana, i bili su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju ili doze rivaroksabana prilagođene tjelesnoj masi ili uporednu grupu (heparini, VKA) za vrijeme liječenja u glavnoj studiji od 3 mjeseca (1 mjesec za djecu < 2 godine sa CVC-VTE).

Na kraju perioda liječenja glavne studije, dijagnostički slikovni test, koji je dobijen na početku, ponovljen je, ako je to klinički izvedivo. Studijski tretman se može prekinuti u ovom trenutku, ili prema diskreciji istraživača nastaviti do 12 mjeseci (za djecu < 2 godine sa CVC-VTE do 3 mjeseca) ukupno.

Primarni ishod efikasnosti bio je simptomatski rekurentni VTE. Primarni sigurnosni ishod bio je spoj velikog krvarenja i klinički relevantnog ne-obilnog krvarenja (CRNMB). Svi rezultati efikasnosti i sigurnosti su centralno presuđeni od strane nezavisne komisije zaslijepljene za dodjelu tretmana. Rezultati efikasnosti i sigurnosti prikazani su ispod u tabelama 11 i 12.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

Rekurentni VTE se javio u grupi koja je primala rivaroksaban kod 4 od 335 pacijenata i u komparativnoj grupi kod 5 od 165 pacijenata. Kombinacija velikog krvarenja i CRNMB prijavljena je kod 10 od 329 pacijenata (3%) liječenih rivaroksabanom i kod 3 od 162 pacijenta (1,9%) liječenih komparatorom. Neto klinička korist (simptomatska rekurentna VTE plus događaji velikog krvarenja) prijavljena je u grupi koja je primala rivaroksaban kod 4 od 335 pacijenata i u komparativnoj grupi kod 7 od 165 pacijenata. Normalizacija tromba na ponovljenom snimku desila se kod 128 od 335 pacijenata koji su bili na terapiji rivaroksabanom i kod 43 od 165 pacijenata u grupi za poređenje. Ovi nalazi su generalno bili slični među starosnim grupama. U grupi koja je primala rivaroksaban bilo je 119 (36,2%) djece sa bilo kojim krvarenjem koje je nastalo zbog liječenja i 45 (27,8%) djece u grupi poređenja.

**Tabela 11: Rezultati učinkovitosti na kraju perioda liječenja**

Događaj	Rivaroksaban n=335*	Komparator n=165*
Recidiv VTE (primarni ishod efikasnosti)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Sastav: Simptomatska rekurentna VTE+ asimptomatsko pogoršanje na ponovljenom snimku	5 (1,5%, 95% CI 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% - 7,6%)
Sastav: Simptomatska rekurentna VTE+ asimptomatsko pogoršanje+ nema promjena na ponovljenom snimku	21 (6,3%, 95% CI 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% - 17,4%)
normalizacija na ponovljenom snimku	128 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Sastav: Simptomatska rekurentna VTE+ obilno krvarenje (neto klinička korist)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Pulmonalna 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= kompletan skup analiza, sva djeca koja su randomizirana

**Tabela 12: Rezultati bezbjednosti na kraju perioda liječenja**

	Rivaroksaban n=329*	Komparator n=162*
Sastav: Obilno krvarenje + CRNMB (primarni ishod bezbjednosti)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Obilna krvarenja	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Svako krvarenje sa hitnim mjerama liječenja	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* SAF= skup sigurnosnih analiza, sva djeca koja su randomizirana i koja su primila najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.

Profil efikasnosti i sigurnosti rivaroksabana bio je u velikoj mjeri sličan između pedijatrijske VTE populacije i populacije odraslih s TDV/PE, međutim, udio ispitanika sa bilo kojim krvarenjem bio je veći u pedijatrijskoj populaciji VTE u poređenju sa odraslom populacijom TDV/PE.

#### Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

Provedeno je randomizovano, otvoreno, multicentrično ispitivanje sa slijepim procjenjivanjem ishoda u kojem je poređena primjena rivaroksabana u odnosu na varfarin kod pacijenata sa historijom tromboze, i kojima je dijagnostikovao 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 grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost vremena praćenja iznosila je 569 dana. U grupi koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizovano je 59 ispitanika (15 mg kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 ml/min), a u grupu koja je primala varfarin 61 pacijent (INR 2,0 - 3,0). U grupi koja je primala rivaroksaban tromboembolijski događaji su zabilježeni kod 12% pacijenata (4 ishemijska insulta i 3 infarkta miokarda). U grupi koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. Kod 4 pacijenta (7%) iz grupe koja je primala rivaroksaban i 2 pacijenta (3 %) iz grupe koja je primala varfarin došlo je do obilnog krvarenja.

U post-marketinškim, ne-interventnim studijama, kod više od 40 000 pacijenata bez historije karcinoma, iz četiri zemlje, rivaroksaban je propisivan za tretman ili prevenciju DVT i PE. Stope događaja na 100 pacijenata-godina za simptomatske/klinički očite VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije kretale su se od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) za Njemačku. Krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom dogodilo se pri stopama događaja na 100 pacijenata -godina od 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) za intrakranijalno krvarenje 0,89 (95% CI 0,67-1,17) za gastrointestinalno krvarenje 0,44 (95% CI 0,26-0,74) za urogenitalno krvarenje i 0,41 (95% CI 0,31-0,54) za ostala krvarenja.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabanom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti Dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakodinamička svojstva**

### Apsorpcija

Sljedeće informacije temelje se na podacima dobijenim kod odraslih osoba.

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom ( $C_{max}$ ) koja se postiže 2- 4 časa poslije unosa tablete.

Resorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove - natašte/poslije obroka. Uzimanje lijeka sa

**Odobreno  
ALMBIH  
5.3.2024.**

hranom ne utiče na vrijednosti PIK ili  $C_{max}$  rivaroksabana u dozi od 2,5 i 10 mg.

Uslijed smanjenog obima resorpcije ustanovljena je oralna bioraspoloživost od 66% za tabletu od 20 mg u uslovima uzimanja tablete natašte. Kada se rivaroksaban 20 mg tablete uzimaju zajedno sa hranom uočeno je povećanje prosječne vrijednosti za PIK od 39% u poređenju sa uzimanjem tableta natašte, ukazujući na gotovo potpunu resorpciju i veliku oralnu bioraspoloživost.

Lijek rivaroksaban 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom (vidjeti Dio 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do oko 15 mg jednom dnevno u uslovima uzimanja natašte. Kod uzimanja uz obrok rivaroksaban 10 mg, 15 mg i 20 mg tablete su pokazale proporcionalnost dozi.

U većim dozama resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, sa smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije kako doza raste.

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

Resorpcija rivaroksabana zavisi od mjesta njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje od 29% i 56% u srednjoj PIK vrijednosti, odnosno  $C_{max}$  vrijednosti, uočeno je u poređenju tablete i rivaroksaban granula koje se oslobađaju u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Izloženost je dalje smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom dijelu tankog crijeva ili u početnom dijelu kolona. Zbog toga primjenu rivaroksabana distalno od želuca treba izbjegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i smanjenom dejstvu rivaroksabana.

Vrijednosti parametara bioraspoloživosti (PIK i  $C_{max}$ ) bile su uporedive prilikom primjene 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomiješana sa kašom od jabuke ili suspendovanog u vodi i uzetog pomoću gastrične sonde nakon čega je unesen tečni obrok, u odnosu na vrijednosti dobijene prilikom primjene cijele tablete. Oslanjajući se na dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se vjerovatno mogu primijeniti i na niže doze rivaroksabana.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djeca su primala rivaroksaban tabletu ili oralnu suspenziju tokom ili neposredno nakon obroka ili uzimanja hrane i uz tipičnu količinu tečnosti kako bi se osiguralo pouzdano doziranje kod djece. Kao i kod odraslih, rivaroksaban se lako apsorbira nakon peroralne primjene u obliku tableta ili granula za formulaciju oralne suspenzije kod djece. Nije uočena razlika u brzini apsorpcije niti u opsegu apsorpcije između tablete i granula za formulaciju oralne suspenzije. Nisu dostupni FK podaci nakon intravenske primjene kod djece, tako da apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod djece nije poznata. Utvrđeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti za povećanje doze (u mg/kg tjelesne mase), što ukazuje na ograničenja apsorpcije za veće doze, čak i kada se uzimaju zajedno s hranom.

Rivaroksaban tablete 15mg treba uzimati natašte ili uz obrok (vidjeti Dio 4.2).

#### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je visoko i dostiže približno 92-95%, sa serumskim albuminima kao glavnim prenosiocima. Volumen distribucije je srednje veličine, sa  $V_{ss}$  od približno 50 litara.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema podataka o vezivanju rivaroksabana na proteine plazme specifično kod djece. Nema dostupnih FK podataka nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece.  $V_{ss}$  procijenjen populacijskim FK modelovanjem kod djece (uzrasni raspon od rođenja do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj masi i može se opisati alometrijskom funkcijom, s prosjekom od 113 l za ispitanika s tjelesnom masom od 82,8 kg.

#### Metabolizam i eliminacija

Kod odraslih, približno 2/3 unesene doze rivaroksabana podliježe metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše putem bubrega, a polovina putem fecesa. Preostala 1/3 unesene doze lijeka izlučuje se direktno preko bubrega, u neizmijenjenom aktivnom obliku koji se može naći u urinu, pretežno kao posljedica tubularne ekskrecije.

Rivaroksaban se metaboliše preko CYP3A4, CYP2J2 i CYP-nezavisnih mehanizama. Oksidativna razgradnja morfolinonskog dijela molekula i hidroliza amidnih veza predstavljaju glavne puteve biotransformacije. Prema rezultatima *in vitro* studija, rivaroksaban je supstrat za transportne proteine P-gp (*P-glycoprotein*) i Bcrp (*Breast cancer resistance protein*).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

Neizmijenjeni rivaroksaban je najznačajnije jedinjenje u plazmi, bez prisustva drugih glavnih ili aktivnih metabolita. Sa sistemskim (ukupnim) klirensom od 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati u lijekove sa malim klirensom. Poslije intravenske primjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi 4,5 časova. Nakon peroralne primjene, eliminacija zavisi od brzine resorpcije lijeka. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5 do 9 sati kod mladih osoba i sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 11 do 13 sati kod starijih.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifičnih za djecu. Nema dostupnih FK podataka nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece. CL procijenjen populacijskim FK modelovanjem kod djece (uzrasni raspon od 0 do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj masi i može se opisati alometrijskom funkcijom, s prosjekom od 8 l/h za subjekt s tjelesnom masom od 82,8 kg. Geometrijske srednje vrijednosti poluživota dispozicije ( $t_{1/2}$ ) procijenjene populacijskim FK modelovanjem smanjuju se sa smanjenjem dobi i kretale su se od 4,2 h u adolescenata do otprilike 3 h u djece u dobi od 2-12 godina do 1,9 i 1,6 h kod djece u dobi 0,5- <2 godine i manje od 0,5 godina.

#### Posebne populacije

##### *Pol*

Nema klinički značajnih razlika kod odraslih, u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola. Eksploratorna analiza nije otkrila relevantne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dječaka i djevojčica.

##### *Populacija starije životne dobi*

Kod pacijenata starije životne dobi koncentracije u plazmi su veće nego kod mladih, sa PIK vrijednostima koje su povećane približno 1,5 puta, prije svega zbog smanjenja (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno prilagođavanje doze.

##### *Različite kategorije prema tjelesnoj masi*

Ekstremne vrijednosti tjelesne mase kod odraslih (< 50 kg ili > 120 kg) imaju mali uticaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod djece se rivaroksaban dozira na temelju tjelesne mase. Eksploratorna analiza nije otkrila relevantan uticaj premale tjelesne mase ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu kod djece.

##### *Međuetničke razlike*

Kod odraslih, nema klinički značajnih etničkih razlika između pacijenata bijelaca, osoba crne rase (Afroamerikanci), Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike ili farmakodinamike rivaroksabana.

Eksploratorna analiza nije otkrila relevantne međuetničke razlike u izloženosti rivaroksabanu među japanskom, kineskom ili azijskom djecom izvan Japana i Kine u usporedbi s odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

##### *Oštećenje jetre*

Odrasli Pacijenti sa cirozom i blagom insuficijencijom jetre (klasifikovana kao Child Pugh A) ispoljavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u prosjeku, porast PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je skoro u rasponu vrijednosti za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom i srednje teškom insuficijencijom (klasifikovana kao Child Pugh B), srednja vrijednost PIKa rivaroksabana značajno je bila povećana (2,3 puta) u poređenju sa vrijednostima kod zdravih dobrovoljaca. PIK slobodne frakcije lijeka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata bila je manja i renalna eliminacija rivaroksabana, slično kao kod pacijenata sa srednje teškom insuficijencijom bubrega. Nema podataka za pacijente sa teškom insuficijencijom jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa srednje teškom insuficijencijom jetre u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; PT je slično povećan za faktor 2,1. Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osjetljiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posljedicu strmiji PK/PD odnos između koncentracije i PT. Lijek Rivaroxaban je kontraindikovano kod pacijenata sa oboljenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom sa Child-Pugh B i C (vidjeti Dio 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu sa oštećenjem jetre.

#### *Oštećenje bubrega*

Kod odraslih, ekspozicija rivaroksabanu rasla je u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega koja je procijenjena na osnovu klirensa kreatinina. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (PIK) bile su povećane 1,4; 1,5 i 1,6 puta, redom.

Odgovarajući porast farmakodinamičkog odgovora bio je više izražen. Kod osoba sa blagom, srednje teškom i teškom insuficijencijom bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5, 1,9 odnosno 2,0 u poređenju sa zdravim dobrovoljcima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj mjeri, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Zbog visokog stepena vezivanja za proteine plazme ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka kod pacijenata čiji je klirens kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se primjenjuje uz mjere opreza kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 15-29 ml/min (vidjeti poglavlje 4.4).

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu od 1 godine ili starije s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u terapiji akutne TDV, geometrijska sredina koncentracije (90% interval predviđanja) od 2 - 4 sata i oko 24 sata nakon primjene doze (što grubo predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) je iznosila 215 (22 - 535) odnosno 32 (6 - 239) mikrograma/l.

U pedijatrijskih pacijenata sa akutnim VTE koji primaju rivaroksaban prilagođen tjelesnoj masi što dovodi do izloženosti sličnoj onoj kod odraslih pacijenata s TDV koji primaju dozu od 20 mg jednom dnevno, geometrijske srednje koncentracije (90% interval) u vremenskim intervalima uzorkovanja otprilike predstavljaju maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doza sumirani su u tabeli 13.

**Tabela 13: Zbirna statistika (geometrijska sredina (90% interval)) koncentracija rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (mcg/l) prema režimu doziranja i dobi**

Vremenski interval								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12- &lt; 18 godina</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt;12 godina</b>				
2,5-4h nakon	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 nakon	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt;12 godina</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt;6 godina</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 godina</b>		
2,5-4h nakon	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h nakon	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2- &lt;6 godina</b>	<b>N</b>	<b>Od rođenja- &lt; 2 godine</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 godine</b>	<b>N</b>	<b>Od rođenja- &lt; 0,5 godine</b>
0,5-3h nakon	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h nakon	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. = jednom dnevno, b.i.d. = dva puta dnevno, t.i.d. tri puta dnevno, n.c. = nije izračunato

Vrijednosti ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ) su zamijenjene sa 1/2 LLOQ za izračunavanje statistike (LLOQ = 0,5 mcg/l).

#### Farmakokinetičko/farmakodinamički odnos

Ispitivan je odnos farmakokinetike i farmakodinamike lijeka (PK/PD) između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih ciljnih farmakodinamskih parametara (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) poslije primjene širokog raspona doza (5-30 mg dva puta dnevno).

Odnos između koncentracija rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se opisuje  $E_{max}$  modelom.

U principu, za PT, vrijednosti bolje opisuje linearni model (*linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišten Neoplastin PT, početna PT vrijednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3-4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim na zdravim ispitanicima.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske za djecu i adolescente do 18 godina.

### **5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene**

Pretklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu standardnih pretkliničkih studija bezbjednosti, studija akutne toksičnosti, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Efekti dobijeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova je primijećeno povećanje nivoa IgG i IgA u plazmi pri klinički značajnim nivoima ekspozicije.

Kod pacova nije primijećen uticaj na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost koja je rezultat farmakodinamičkog mehanizma dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak poslije implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svijetle mrlje na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promjene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama lijeka u plazmi. U studijama pre- i postnatalnog razvoja na pacovima primijećena je smanjena sposobnost preživljavanja okota u dozama koje su bile toksične za majke.

Rivaroksaban je testiran na mladunčadima štakora do 3-mjesečnog trajanja liječenja počevši od 4. dana nakon poroda, pokazujući povećanje periinsularnog krvarenja koje nije povezano s dozom. Nisu uočeni dokazi toksičnosti specifične za ciljni organ.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete*

- Laktoza monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Kroskarmeloza-natrijum
- Hipromeloza
- Natrijum-laurilsulfat
- Magnezijum-stearat

#### *Omotač tablete*

- OPADRY RED 03F650001 (XANIRVA 15 mg)
- Hipromeloza
- Titanijum dioksid (E171)
- Makrogol 3350

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.3.2024.**

- Željezo (III)-oksid, crveni (E-172)
- 6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

2 godine

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

Čuvati u originalnom pakovanju. Čuvati na temperaturi do 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja**

Film tablete pakovane su u PVC/Alu blistere. Veličina pakovanja 28 (2x14) film tableta.

### **6.6 Posebne mjere odlaganja i rukovanje lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu s nacionalnim propisima.

#### Drobljenje tableta

Nakon što potvrdite da je želučana sonda ispravno postavljena, tablete rivaroksabana mogu se zdrobiti i rastvoriti u 50 ml vode te primijeniti putem nazogastrične sonde ili želučane sonde za hranjenje.

Nakon toga, sondu treba isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana zavisi o mjestu oslobađanja lijeka, izbjegavajte primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može dovesti do smanjene apsorpcije i posljedično smanjene izloženosti lijeku. Odmah nakon primjene zdrobljene tablete rivaroksabana od 15 mg treba uslijediti enteralna prehrana.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

#### **Proizvođač (administrativno sjedište)**

Zentiva S.A

B-dul Theodor pallady, nr. 50, Bukurešt 032266, Rumunija

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

Zentiva S.A

B-dul Theodor pallady, nr. 50, Bukurešt 032266, Rumunija

Phramadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA3000 Malta

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

Zentiva Pharma d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1

71000 Sarajevo

**Odobreno  
ALMBIH  
5.3.2024.**



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

XANIRVA 15 mg, film tablete: 04-07.3-1-3736/22 od 05.03.2024. godine

**9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

05.03.2024. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
5.3.2024.**