

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Raxab  
2,5 mg  
filmom obložena tableta  
*rivaroksaban*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugla, bikonveksna svijetloružičasta filmom obložena tableta sa znakom E841 na jednoj strani i bez znaka s druge strane, promjera približno 8,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Raxab 2,5 mg filmom obložene tablete, koje se primjenjuju istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili s ASK plus klopidogrelom ili tiklopidinom, indicirane su za prevenciju aterotrombotičkih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) s povišenim srčanim biomarkerima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Raxab 2,5 mg filmom obložene tablete, koje se primjenjuju istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (ASK), indicirane su za prevenciju aterotrombotičkih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) ili simptomatskom bolešću perifernih arterija (PAD) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg dvaput na dan.

##### •ACS

Bolesnici koji uzimaju Raxab 2,5 mg dvaput na dan također trebaju uzimati dnevnu dozu od 75-100 mg ASK ili dnevnu dozu od 75-100 mg ASK uz dnevnu dozu od 75 mg klopidogrela ili standardnu dnevnu dozu tiklopidina.

Liječenje treba redovito procjenjivati kod pojedinog bolesnika koji odmjerava rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja. Liječenje nakon 12 mjeseci treba produljiti za svakog bolesnika jer je iskustvo do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Liječenje rivaroksabanom treba započeti što je prije moguće nakon stabilizacije AKS-a (uključujući postupke revaskularizacije); najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kada bi se parenteralna antikoagulacijska terapija obično prekinula.

##### •CAD/PAD

Bolesnici koji uzimaju Raxab 2,5 mg dvaput na dan također trebaju uzimati dnevnu dozu od 75-100 mg ASK.

U bolesnika nakon uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurški ili endovaskularni, uključujući hibridne postupke) zbog simptomatske PAD-a, liječenje se ne smije započeti dok se ne postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja treba odrediti za svakog pojedinog bolesnika na temelju redovitih procjena i treba uzeti u obzir rizik od trombotičnih događaja u odnosu na rizik od krvarenja.

#### *• ACS, CAD/PAD*

##### *Istodobna primjena s antitrombotičnom terapijom*

U bolesnika s akutnim trombotičkim događajem ili vaskularnim zahvatom i potrebom za dvostrukom antitrombotičnom terapijom, nastavak liječenja lijekom Raxab u dozi od 2,5 mg dvaput na dan treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili postupka i antitrombotičnom režimu.

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s dvostrukom antitrombotičnom terapijom ispitivane su u bolesnika

- s nedavnim AKS-om u kombinaciji s ASA i klopidogrelom/tiklopidinom (vidjeti dio 4.1) i
- nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a u kombinaciji s ASA i, ako je primjenjivo, kratkotrajne primjene klopidogrela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

##### *Propuštena doza*

Ako se doza propusti, bolesnik treba nastaviti s redovitom dozom prema preporuci u sljedeće predviđeno vrijeme. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

##### *Prelazak s antagonistom vitamina K (VKA) na Raxab*

Prilikom pretvorbe bolesnika s VKA na Raxab, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) mogu biti lažno povišene nakon uzimanja Raxaba. INR nije valjan za mjerenje antikoagulacijskog djelovanja Raxaba i stoga se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.5).

##### *Prelazak s Raxaba na antagoniste vitamina K (VKA)*

Postoji mogućnost neadekvatne antikoagulacije tijekom prijelaza s Raxaba na VKA. Tijekom svakog prijelaza na alternativni antikoagulans potrebno je osigurati kontinuiranu odgovarajuću antikoagulaciju. Treba napomenuti da Raxab može doprinijeti povišenom INR-u.

U bolesnika koji prelaze s Raxaba na VKA, VKA treba primjenjivati istodobno dok INR ne bude  $\geq 2,0$ . Prva dva dana prijelaznog razdoblja treba koristiti standardnu početnu dozu VKA, nakon čega slijedi doziranje VKA, prema INR testiranju. Dok bolesnici uzimaju i Raxab i VKA, INR se ne smije testirati prije 24 sata nakon prethodne doze, već prije sljedeće doze Raxaba. Nakon prestanka liječenja lijekom Raxab, testiranje INR-a može se pouzdano provesti najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

##### *Prelazak s parenteralnih antikoagulansa na Raxab*

U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, treba prekinuti parenteralni antikoagulans i započeti liječenje lijekom Raxab 0 do 2 sata prije predviđene sljedeće planirane primjene parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnih heparina) ili u trenutku prekida kontinuirane primjene parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcioniranog heparina).

##### *Prelazak s Raxaba na parenteralne antikoagulanse*

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa dajte u vrijeme uzimanja sljedeće doze lijeka Raxab.

##### *Posebne populacije*

###### *Oštećenje bubrega*

Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) ukazuju na to da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povećane. Stoga se Raxab u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 - 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

#### Oštećenje jetre

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

#### Stariji

Nema prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Rizik od krvarenja povećava se s godinama (vidjeti dio 4.4).

#### Tjelesna težina

Nije bilo prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

#### Spol

Nije bilo prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tableta rivaroksabana od 2,5 mg u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se Raxab tablete od 2,5 mg ne preporučuju za primjenu u djece mlađe od 18 godina.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Raxab 2,5 mg filmom obložene tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### Drobljenje tableta

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, Raxab tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili pireom od jabuka neposredno prije primjene i primijeniti oralno.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim rizikom za veliko krvarenje. To može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malignih novotvorina s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat mozga, kralježnice ili oftalmološke operacije, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili sumnjive varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), heparinima niske molekularne mase (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban itd.), osim u posebnim okolnostima promjene antikoagulantne terapije (vidjeti dio 4.2) ili kada se UFH daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog središnjeg venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje AKS-a antitrombocitnom terapijom u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadom (TIA) (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje CAD/PAD-a s ASA u bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojim moždanim udarom unutar mjesec dana (vidjeti dio 4.4).

Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom s 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

U bolesnika s AKS-om ispitivana je djelotvornost i sigurnost 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan u kombinaciji sa samim antitrombocitnim lijekovima ASK ili ASA plus klopidogrel/tiklopidin. U bolesnika s visokim rizikom od ishemijskih događaja s CAD/PAD-om, djelotvornost i sigurnost od 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan ispitivane su u kombinaciji s ASK. U bolesnika nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a, ispitivana je djelotvornost i sigurnost 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan u kombinaciji sa samim antitrombocitnim lijekom ASA ili ASK plus kratkotrajnim klopidogrelom. Ako je potrebno, dvostruka antitrombocitna terapija klopidogrelom treba biti kratkotrajna; Potrebno je izbjegavati dugotrajnu dvostruku antitrombocitnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

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

Tijekom cijelog razdoblja liječenja preporučuje se klinički nadzor u skladu s antikoagulacijskom praksom.

#### Rizik od krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulansa, bolesnike koji uzimaju Raxab treba pažljivo nadzirati zbog znakova krvarenja. Preporučuje se oprezna primjena u stanjima s povećanim rizikom od krvarenja. Primjenu lijeka Raxab treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (vidjeti dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, gingival, gastrointestinalni, genitourinarni, uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija češće su opažani tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom uz jednokratnu ili dvostruku antitrombocitnu terapiju. Stoga, uz odgovarajući klinički nadzor, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo bi biti korisno za otkrivanje prikrivenog krvarenja i kvantificiranje kliničke važnosti očitog krvarenja, ako se ocijeni prikladnim.

Nekoliko podskupina bolesnika, kao što je detaljno opisano u nastavku, izloženo je povećanom riziku od krvarenja. Stoga primjenu lijeka Raxab u kombinaciji s dvostrukom antitrombocitnom terapijom u bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba uravnotežiti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotičkih događaja. Osim toga, te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). Svaki neobjašnjivi pad hemoglobina ili krvnog tlaka trebao bi dovesti do traženja mjesta krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, razine rivaroksabana izmjerene kalibriranim kvantitativnim testom antifaktora Xa mogu biti korisne u iznimnim situacijama kada znanje o izloženosti rivaroksabanu može pomoći u kliničkim odlukama, npr. predoziranje i hitni kirurški zahvat (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### Oštećenje bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) razine rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (u prosjeku 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Raxab treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15-29 ml/min. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi, Raxab se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

#### Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se primjena lijeka Raxab u bolesnika koji istodobno primaju sustavno liječenje azol-antimikoticima (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavinom). Te su djelatne tvari jaki inhibitori i CYP3A4 i P-gp te stoga mogu povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi do klinički značajnog stupnja (u prosjeku 2,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez ako se bolesnici istodobno liječe lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), acetilsalicilna kiselina (ASA) i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina norepinefrina (SNRI). Za bolesnike s rizikom od ulcerozne gastrointestinalne bolesti može se razmotriti odgovarajuće profilaktičko liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Bolesnici liječeni lijekom Raxab i antitrombotičkim lijekovima smiju istodobno primati nesteroidne protuupalne lijekove samo ako korist nadmašuje rizik od krvarenja.

#### Ostali čimbenici rizika za krvarenje

Kao i kod drugih antitrombotika, rivaroksaban se ne preporučuje u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja kao što su:

- urođeni ili stečeni poremećaji krvarenja
- nekontrolirana teška arterijska hipertenzija
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu dovesti do komplikacija krvarenja (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularna retinopatija
- bronhiektazije ili plućno krvarenje u anamnezi.

Treba ga koristiti s oprezom u bolesnika s ACS-om i CAD/PAD-om:

- ≥ 75 godina ako se primjenjuje istodobno s ASA ili s ASA plus klopidogrel ili tiklopidin. Korist i rizik liječenja treba redovito pojedinačno procjenjivati.
- s manjom tjelesnom težinom (< 60 kg) ako se primjenjuje istodobno sa samom ASA ili s ASA plus klopidogrel ili tiklopidin.
- CAD pacijenti s teškim simptomatskim zatajenjem srca. Podaci ispitivanja ukazuju na to da bi takvi bolesnici mogli imati manje koristi od liječenja rivaroksabanom (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s rakom

Bolesnici sa zloćudnom bolešću mogu istovremeno biti izloženi većem riziku od krvarenja i tromboze. Individualnu korist antitrombotičkog liječenja treba odvagati u odnosu na rizik od krvarenja u bolesnika s aktivnim karcinomom, ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori smješteni u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu povezani su s povećanim rizikom od krvarenja tijekom liječenja rivaroksabanom.

U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Bolesnici s protetskim zaliscima

Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno bili podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (TAVR). Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima; Stoga nema podataka koji bi poduprli da rivaroksaban pruža odgovarajuću antikoagulaciju u ovoj populaciji bolesnika. Liječenje lijekom Raxab ne preporučuje se u tih bolesnika.

#### Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Oralni antikoagulansi izravnog djelovanja (DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se bolesnicima s trombozom u anamnezi kojima je dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom. Posebno za bolesnike koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta-2-glikoprotein I protutijela), liječenje DOAC može biti povezano s povećanim stopama ponavljajućih trombotičkih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

#### Bolesnici s prethodnim moždanim udarom i/ili TIA

##### Bolesnici s AKS-om

Raxab 2,5 mg kontraindiciran je za liječenje AKS-a u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili TIA (vidjeti dio 4.3). Ispitano je nekoliko bolesnika s AKS-om s prethodnim moždanim udarom ili TIA, ali ograničeni dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju na to da ti bolesnici nemaju koristi od liječenja.

### Bolesnici s CAD/PAD-om

Bolesnici s CAD/PAD-om s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom tijekom prethodnog mjeseca nisu ispitivani (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a s prethodnim moždanim udarom ili TIA nisu ispitivani. Liječenje lijekom Raxab u dozi od 2,5 mg treba izbjegavati u tih bolesnika koji primaju dvostruku antitrombocitnu terapiju.

### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se koristi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, bolesnici liječeni antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od ovih događaja može se povećati postoperativnom primjenom stalnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se također može povećati traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. Bolesnike treba često nadzirati zbog znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Ako se primijeti neurološki kompromis, potrebna je hitna dijagnoza i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik treba razmotriti moguću korist u odnosu na rizik u antikoaguliranih bolesnika ili u bolesnika koji primaju antikoagulaciju za tromboprolaksu. Nema kliničkog iskustva s primjenom 2,5 mg rivaroksabana i antitrombocitnih lijekova u tim situacijama. Inhibitore agregacije trombocita treba prekinuti kako je propisano u informacijama proizvođača. Kako bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, razmotrite farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje je izvesti kada se procjenjuje da je antikoagulacijski učinak rivaroksabana nizak (vidjeti dio 5.2). Međutim, nije poznato točno vrijeme za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika.

### Preporuke za doziranje prije i poslije invazivnih zahvata i kirurške intervencije

Ako je potreban invazivni zahvat ili kirurški zahvat, Raxab 2,5 mg filmom obložene tablete treba prekinuti najmanje 12 sati prije intervencije, ako je moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se pacijent treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, a učinak protiv trombocita nije poželjan, inhibitore agregacije trombocita treba prekinuti prema uputama proizvođača.

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

Raxab treba ponovno započeti što je prije moguće nakon invazivnog zahvata ili kirurškog zahvata, pod uvjetom da klinička situacija to dopušta i da je utvrđena odgovarajuća hemostaza kako je odredio nadležni liječnik (vidjeti dio 5.2).

### Stariji

Povećanje dobi može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

### Dermatološke reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, prijavljene su tijekom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s primjenom rivaroksabana (vidjeti dio 4.8). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od ovih reakcija u ranoj fazi terapije: početak reakcije javlja se u većini slučajeva unutar prvih tjedana liječenja. Primjenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. širenja, intenzivnog i/ili stvaranja mjehurića) ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti u kombinaciji s lezijama sluznice.

### Informacije o pomoćnim tvarima

Raxab sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, odnosno u biti "bez natrija".

## **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### CYP3A4 i P-gp inhibitori

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (600 mg dvaput na dan) dovela je do 2,6 puta / 2,5 puta povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana i 1,7 puta / 1,6 puta povećanja srednje vrijednosti C<sub>max</sub> rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamičkih učinaka što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Raxab ne preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju sustavno liječenje azol-antimikoticima kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitori HIV proteaze. Te su djelatne tvari jaki inhibitori CYP3A4 i P gp (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje snažno inhibiraju samo jedan od putova eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 ili P-gp, u manjoj mjeri povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno), na primjer, koji se smatra snažnim inhibitorom CYP3A4 i umjerenim inhibitorom P-gp, doveo je do 1,5 puta povećanja prosječne AUC rivaroksabana i 1,4 puta povećanja C<sub>max</sub>. Interakcija s klaritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visokorizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem bubrega: vidjeti dio 4.4).

Eritromicin (500 mg tri puta na dan), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do 1,3-strukog povećanja srednje vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> rivaroksabana. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visokorizičnih bolesnika.

U ispitanika s blagim oštećenjem bubrega eritromicin (500 mg tri puta na dan) doveo je do 1,8 puta povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana i 1,6 puta povećanja C<sub>max</sub> u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega, eritromicin je doveo do 2,0 puta većeg prosječnog AUC rivaroksabana i 1,6 puta povećanog C<sub>max</sub> u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Učinak eritromicina je dodatak učinku oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol (400 mg jedanput na dan), koji se smatra umjerenim inhibitorom CYP3A4, doveo je do 1,4-strukog povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana i 1,3 puta povećanja srednje vrijednosti C<sub>max</sub>. Interakcija s flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visokorizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem bubrega: vidjeti dio 4.4).

S obzirom na ograničene kliničke podatke dostupne s dronedaronom, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s rivaroksabanom.

#### Antikoagulansi

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) s rivaroksabanom (jednokratna doza od 10 mg) opažen je aditivni učinak na aktivnost antifaktora Xa bez ikakvih dodatnih učinaka na testove zgrušavanja (PT, aPTT). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez ako se bolesnici liječe istodobno s bilo kojim drugim antikoagulantima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi/inhibitori agregacije trombocita

Nije primijećeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) i naproksena u dozi od 500 mg. Ipak, mogu postojati osobe s izraženijim farmakodinamičkim odgovorom.

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada se rivaroksaban primjenjivao istodobno s 500 mg acetilsalicilne kiseline.

Klopidogrel (udarna doza od 300 mg praćena dozom održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg), ali je primijećeno značajno produljenje vremena krvarenja u podskupini bolesnika koje nije bilo povezano s razinama agregacije trombocita, P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ako se bolesnici istodobno liječe nesteroidnim protuupalnim lijekovima (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita jer ti lijekovi obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

### SSRI/SNRI-i

Kao i kod drugih antikoagulansa, može postojati mogućnost da su bolesnici izloženi povećanom riziku od krvarenja u slučaju istodobne primjene SSRI ili SNRI zbog njihovog prijavljenog učinka na trombocite. Kada su se istodobno primjenjivali u kliničkom programu rivaroksabana, u svim liječenim skupinama primijećene su brojčano veće stope velikih ili nevelikih klinički značajnih krvarenja.

### Varfarin

Pretvaranje bolesnika s antagonistom vitamina K varfarina (INR 2,0 do 3,0) u rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) u varfarin (INR 2,0 do 3,0) povećalo je protrombinsko vrijeme/INR (neoplastin) više nego aditivno (mogu se primijetiti pojedinačne vrijednosti INR do 12), dok su učinci na aPTT, inhibicija aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.

Ako se želi testirati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti aktivnost antifaktora Xa, PiCT i Heptest jer varfarin nije utjecao na te testove. Četvrtog dana nakon posljednje doze varfarina, svi testovi (uključujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.

Ako se želi testirati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a na C<sub>min</sub> rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer na ovaj test minimalno utječe rivaroksaban u ovoj vremenskoj točki.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između varfarina i rivaroksabana.

### Induktori CYP3A4

Istodobna primjena rivaroksabana sa snažnim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do približno 50% smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana, uz paralelno smanjenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena rivaroksabana s drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjenih koncentracija rivaroksabana u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih induktora CYP3A4, osim ako se bolesnik pomno ne promatra zbog znakova i simptoma tromboze.

### Ostale istodobne terapije

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada se rivaroksaban primjenjivao istodobno s midazolamom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp), atorvastatinom (supstrat CYP3A4 i P-gp) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe). Rivaroksaban ne inhibira niti inducira bilo koju glavnu izoformu CYP-a kao što je CYP3A4.

Nisu primijećene klinički značajne interakcije s hranom (vidjeti dio 4.2).

### Laboratorijski parametri

Na parametre zgrušavanja (npr. PT, aPTT, HepTest) utječe način djelovanja rivaroksabana (vidjeti dio 5.1).

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

### Trudnoća

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

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

### Dojenje

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ustanovljene u dojilja. Podaci životinja pokazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga je Raxab kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od liječenja.

#### Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja rivaroksabana na ljudima kako bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki u štakora nisu primijećeni učinci (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Rivaroksaban blago utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji imaju ove nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost rivaroksabana procijenjena je u trinaest pivotalnih ispitivanja faze III (vidjeti Tablicu 1).

Ukupno je 69 608 odraslih bolesnika u devetnaest ispitivanja faze III i 488 pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III bilo izloženo rivaroksabanu.

**Tablica 1: Broj ispitivanih bolesnika, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III u odraslima i pedijatrijskim ispitivanjima faze III**

Indikacija	Broj bolesnika*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje tretmana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6 097	10 mg	39 dana
Prevenција VTE u medicinski bolesnih bolesnika	3 997	10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevenција recidiva	6 790	1. - 21. dan: 30 mg 22. dan i nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje VTE i prevenција recidiva VTE u terminske novorođenčadi i djece mlađe od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini kako bi se postigla slična izloženost kao u odraslih liječenih DVT s 20 mg rivaroksabana jedanput na dan	12 mjeseci
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	7 750	20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon AKS-a	10 225	5 mg odnosno 10 mg, istodobno s ASA ili ASK plus klopidogrelom ili tiklopidinom	31 mjesec

Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s CAD/PAD	18 244	5 mg istodobno s ASA ili 10 mg samo	47 mjeseci
	3 256**	5 mg istodobno s ASA	42 mjeseci

\* Bolesnici izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

\*\* Iz studije VOYAGER PAD

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su primali rivaroksaban bile su krvarenja (vidjeti dio 4.4 i "Opis odabranih nuspojava" u nastavku) (Tablica 2). Najčešće prijavljena krvarenja bila su epistaksa (4,5%) i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (3,8%).

**Tablica 2: Stope događaja krvarenja\* i anemije u bolesnika izloženih rivaroksabanu u dovršenim ispitivanjima faze III za odrasle i kod djece**

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevenција venske tromboembolije u medicinski bolesnih pacijenata	12,6% bolesnika	2,1% bolesnika
Liječenje DVT, PE i prevenција recidiva	23% bolesnika	1,6% bolesnika
Liječenje VTE i prevenција recidiva VTE u terminske novorođenčadi i djece mlađe od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5% bolesnika	4,6% bolesnika
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	28 na 100 bolesnik godina	2,5 na 100 bolesnik godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon AKS-a	22 na 100 bolesnik godina	1,4 na 100 bolesnik godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s CAD/PAD	6,7 na 100 bolesnik godina	0,15 na 100 bolesnik godina**
	8,38 na 100 bolesnik godina #	0,74 na 100 bolesnik godina*** #

\* Za sva ispitivanja rivaroksabana prikupljaju se, prijavljuju i procjenjuju svi događaji krvarenja.

\*\* U ispitivanju COMPASS incidencija je niska jer je primijenjen selektivni pristup prikupljanju nuspojava.

Primijenjen je selektivni pristup prikupljanju štetnih događaja

# Iz studije VOYAGER PAD

#### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava prijavljenih pri primjeni rivaroksabana u odraslih i pedijatrijskih bolesnika sažeta je u Tablici 3 u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava (prema MedDRA) i učestalosti.

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

vrlo rijetko (< 1/10 000)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

**Tablica 3: Sve nuspojave prijavljene u odraslih bolesnika u kliničkim ispitivanjima faze III ili tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet\* te u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III u pedijatrijskih bolesnika**

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) <sup>A</sup> , trombocitopenija			
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>				
Vrtoglavica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
<b>Poremećaji oka</b>				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje iz konjunktive)				
<b>Srčani poremećaji</b>				
	Tahikardija			
<b>Vaskularni poremećaji</b>				
Hipotenzija, hematoma				
<b>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</b>				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna upala pluća	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				
Krvarenje iz gingive, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni bolovi i bolovi u trbuhu, dispepsija, mučnina, zatvor <sup>A</sup> , proljev, povraćanje <sup>A</sup>	Suha usta			
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				
Povećanje transaminaza	Oštećenje jetre, povišeni bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena GGT <sup>A</sup>	Žutica, povišeni bilirubin konjugirani (sa ili bez istodobnog povećanja ALT),		

		kolestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje)		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimozna, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens- Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</b>				
Bol u ekstremitetima <sup>A</sup>	Hemartroza	Krvarenje u mišićima		Sindrom odjeljka posljedica krvarenja
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				
Krvarenje iz urogenitalnog trakta (uključujući hematuriju i menoragiju <sup>B</sup> ), oštećenje bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi, povišena urea u krvi)				Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao posljedica krvarenja koje je dovoljno da izazove hipoperfuziju, nefropatija povezana s antikoagulansima
<b>Opći poremećaji i uvjeti na mjestu primjene</b>				
Povišena temperatura <sup>A</sup> , periferni edem, smanjena opća snaga i energija (uključujući umor i asteniju)	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizirani edem <sup>A</sup>		
<b>Istrage</b>				
	Povećana LDH <sup>A</sup> , povećana lipaza <sup>A</sup> , povišena amilaza <sup>A</sup>			
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>				
Postproceduralno krvarenje (uključujući poslijeoperacijsku anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekret rane <sup>A</sup>		Vaskularna pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

A: opaženo u prevenciji VTE u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu endoproteze kuka ili koljena

B: opaženo u liječenju DVT, PE i prevenciji recidiva kao vrlo često u žena < 55 godina

C: primijećeno kao manje često u prevenciji aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon AKS-a (nakon perkutane koronarne intervencije)

\* Unaprijed specificirani selektivni pristup prikupljanju štetnih događaja primijenjen je u odabranim studijama faze III. Incidencija nuspojava nije se povećala i nakon analize tih ispitivanja nije utvrđena nijedna nova nuspojava lijeka.

#### Opis odabranih nuspojava

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog ili otvorenog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) razlikovat će se ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 "Liječenje krvarenja"). U kliničkim ispitivanjima, krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, gingival, gastrointestinalni, genitourinarni, uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija uočeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem VKA. Stoga, uz odgovarajući klinički nadzor, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita moglo bi biti korisno za otkrivanje prikrivenog krvarenja i kvantificiranje kliničke važnosti očitog krvarenja, ako se ocijeni prikladnim. Rizik od krvarenja može biti povećan u određenim skupinama bolesnika, npr. u bolesnika s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili na istodobnom liječenju koje utječe na hemostazu (vidjeti dio 4.4 "Rizik od krvarenja"). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno.

Hemoragijske komplikacije mogu se manifestirati kao slabost, blijedost, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjivi šok. U nekim slučajevima, kao posljedica anemije, primijećeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsima ili angine pektoris.

Poznate komplikacije koje su posljedica teškog krvarenja kao što su sindrom odjeljka i zatajenje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s antikoagulansima prijavljene su za rivaroksaban. Stoga je mogućnost krvarenja potrebno uzeti u obzir pri procjeni stanja u bilo kojeg antikoaguliranog bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici 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 Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja do 1 960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo nadzirati zbog komplikacija krvarenja ili drugih nuspojava (vidjeti dio "Liječenje krvarenja"). Zbog ograničene apsorpcije, očekuje se učinak na gornju granicu bez daljnjeg povećanja prosječne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili više.

Dostupan je specifični reverzibilni agens (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).

Može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena za smanjenje apsorpcije u slučaju predoziranja rivaroksabanom.

#### Liječenje krvarenja

Ako se pojavi komplikacija krvarenja u bolesnika koji prima rivaroksaban, sljedeću primjenu rivaroksabana treba odgoditi ili prema potrebi prekinuti liječenje. Poluživot rivaroksabana traje približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Liječenje treba individualizirati u skladu s težinom i mjestom krvarenja.

Prema potrebi se može primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, kao što je mehanička kompresija (npr. za tešku epistaksu), kirurška hemostaza s postupcima kontrole krvarenja, nadomještanje tekućine i hemodinamska potpora, krvni proizvodi (pakirana crvena krvna zrnca ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombociti.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati gore navedenim mjerama, treba razmotriti primjenu specifičnog lijeka za preokret inhibitora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog prokoagulantnog lijeka, kao što je koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo s primjenom ovih lijekova u osoba koje primaju rivaroksaban. Preporuka se također temelji na ograničenim nekliničkim podacima. Ponovna doza rekombinantnog faktora VIIa mora se razmotriti i titrirati ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, potrebno je razmotriti konzultacije sa stručnjakom za koagulaciju u slučaju velikih krvarenja (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da će protamin sulfat i vitamin K utjecati na antikoagulacijsko djelovanje rivaroksabana. Iskustvo s traneksamskom kiselinom i nema iskustva s aminokapronskom kiselinom i aprotininom u osoba koje su primale rivaroksaban. Ne postoji znanstveno obrazloženje za korist ili iskustvo s primjenom sistemskog hemostatskog desmopresina u osoba koje su primale rivaroksaban. Zbog visokog vezanja na proteine plazme ne očekuje se da će se rivaroksaban moći dijalizirati.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, inhibitori izavnog faktora Xa, ATK oznaka: B01AF01

#### Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visoko selektivan inhibitor izavnog faktora Xa s oralnom bioraspodjelivošću. Inhibicija faktora Xa prekida unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, inhibirajući stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu dokazani učinci na trombocite.

#### Farmakodinamički učinci

Inhibicija aktivnosti faktora Xa ovisna o dozi primijećena je u ljudi. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PT) ovisno o dozi s bliskom korelacijom s koncentracijama u plazmi (r vrijednost jednaka je 0,98) ako se za test koristi neoplastin. Drugi reagensi bi dali drugačije rezultate. Očitavanje za PT treba obaviti u nekoliko sekundi, jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju o poništenju farmakodinamike rivaroksabana u zdravih odraslih ispitanika (n = 22) procijenjeni su učinci jednokratnih doza (50 IU/kg) dviju različitih vrsta PCC-a, 3-faktorskog PCC-a (faktori II, IX i X) i 4-faktorskog PCC-a (faktori II, VII, IX i X). 3-faktorski PCC smanjio je srednje vrijednosti Neoplastin PT za približno 1,0 sekundu unutar 30 minuta, u usporedbi sa smanjenjem od približno 3,5 sekunde opaženim s 4-faktorskim PCC-om. Nasuprot tome, 3-faktorski PCC imao je veći i brži ukupni učinak na preokretanje promjena u stvaranju endogenog trombina od 4-faktorskog PCC-a (vidjeti dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) i HepTest također se produljuju ovisno o dozi; Međutim, ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkog učinka rivaroksabana. Nema potrebe za praćenjem parametara zgrušavanja tijekom liječenja rivaroksabanom u kliničkoj rutini.

Međutim, ako je klinički indicirana, razine rivaroksabana mogu se mjeriti kalibriranim kvantitativnim testovima na antifaktor Xa (vidjeti dio 5.2).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### ACS

Klinički program rivaroksabana osmišljen je kako bi pokazao učinkovitost rivaroksabana u prevenciji kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara u ispitanika s nedavnim AKS-

om (infarkt miokarda s elevacijom ST [STEMI], infarktom miokarda bez elevacije ST [NSTEMI] ili nestabilnom anginom [UA]). U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 bolesnika nasumično je raspoređeno u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine: rivaroksaban u dozi od 2,5 mg peroralno dvaput na dan, 5 mg peroralno dvaput na dan ili u skupinu koja je primala placebo dva puta na dan, koji se primjenjivao istodobno sa samom ASK ili s ASK i tienopiridinom (klopidogrel ili tiklopidin). Pacijenti s AKS-om mlađi od 55 godina morali su imati ili dijabetes melitus ili prethodni IM. Medijan vremena liječenja bio je 13 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja bilo je gotovo 3 godine. 93,2% bolesnika istodobno je primalo ASK uz liječenje tienopiridinom i 6,8% samo ASK Među bolesnicima koji su primali dvostruku antitrombocitnu terapiju 98,8% primalo je klopidogrel, 0,9% tiklopidin, a 0,3% prasugrel. Bolesnici su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i do 7 dana (prosječno 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali što je prije moguće nakon stabilizacije događaja AKS-a, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se parenteralna antikoagulacijska terapija normalno prekinula.

I režimi rivaroksabana od 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan bili su učinkoviti u daljnjem smanjenju incidencije KV događaja u pozadini standardne antitrombocitne skrbi. Režim od 2,5 mg dvaput na dan smanjio je smrtnost, a postoje dokazi da je niža doza imala manji rizik od krvarenja, stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon AKS-a s povišenim srčanim biomarkerima preporučuje rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili s ASK plus klopidogrelom ili tiklopidinom.

U usporedbi s placebom, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM ili moždanog udara. Korist je bila potaknuta smanjenjem KV smrti i IM i pojavila se rano s konstantnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 1). Također, prvi sekundarni ishod (smrt od svih uzroka, IM ili moždani udar) bio je značajno smanjen. Dodatna retrospektivna analiza pokazala je nominalno značajno smanjenje stope incidencije tromboze stenta u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 4). Stope incidencije glavnog sigurnosnog ishoda (događaji velikog krvarenja TIMI presatkom bez koronarne arterije (CABG) bile su veće u bolesnika liječenih rivaroksabanom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 6). Međutim, stope incidencije bile su uravnotežene između rivaroksabana i placeba za komponente smrtonosnih događaja krvarenja, hipotenzije koja je zahtijevala liječenje intravenskim inotropnim lijekovima i kirurške intervencije za tekuće krvarenje.

U Tablici 5 prikazani su rezultati djelotvornosti bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Rezultati sigurnosti u ovoj podskupini bolesnika koji su podvrgnuti PCI bili su usporedivi s ukupnim rezultatima sigurnosti.

Bolesnici s povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) i bez prethodnog moždanog udara/TIA činili su 80% ispitivane populacije. Rezultati ove populacije bolesnika također su bili u skladu s ukupnim rezultatima djelotvornosti i sigurnosti.

**Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
	Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta na dan, N=5 114 n (%) Omjer hazarda (HR) (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5 113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, MI ili moždani udar	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) p = 0.020*	376 (7.4%)
Smrt od svih uzroka, MI ili moždani udar	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) p = 0.016*	386 (7.5%)
Kardiovaskularna smrt	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) p = 0.002**	143 (2.8%)

Smrt od svih uzroka	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) p = 0.002**	153 (3.0%)
MI	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) p = 0.270	229 (4.5%)
Moždani udar	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) p = 0.562	41 (0.8%)
Tromboza stenta	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) p = 0.033**	87 (1.7%)

a) modificirani skup za analizu namjere liječenja (ukupni skup za analizu namjere liječenja tromboze stenta)

b) u odnosu na placebo; Log-Rank p-vrijednost

\* statistički superioran

\*\* nominalno značajno

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u bolesnika koji su podvrgnuti PCI**

Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti PCI <sup>a)</sup>	
Doza liječenja	Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta na dan, N=3 114 n (%) HR (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=3 096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, MI ili moždani udar	153 (4.9%) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3%)
Kardiovaskularna smrt	24 (0.8%) 0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	45 (1.5%)
Smrt od svih uzroka	31 (1.0%) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6%)
MI	115 (3.7%) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6%)
Moždani udar	27 (0.9%) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7%)
Tromboza stenta	47 (1.5%) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3%)

a) modificirani skup za analizu namjere liječenja (ukupni skup za analizu namjere liječenja tromboze stenta)

b) u odnosu na placebo; Log-Rank p-vrijednost

\*\* nominalno značajno

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

Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
Doza liječenja	Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta na dan, N=5 115 n (%) HR (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>	Placebo N=5 125 n (%)
Događaj velikog krvarenja koji nije CABG TIMI	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4%)

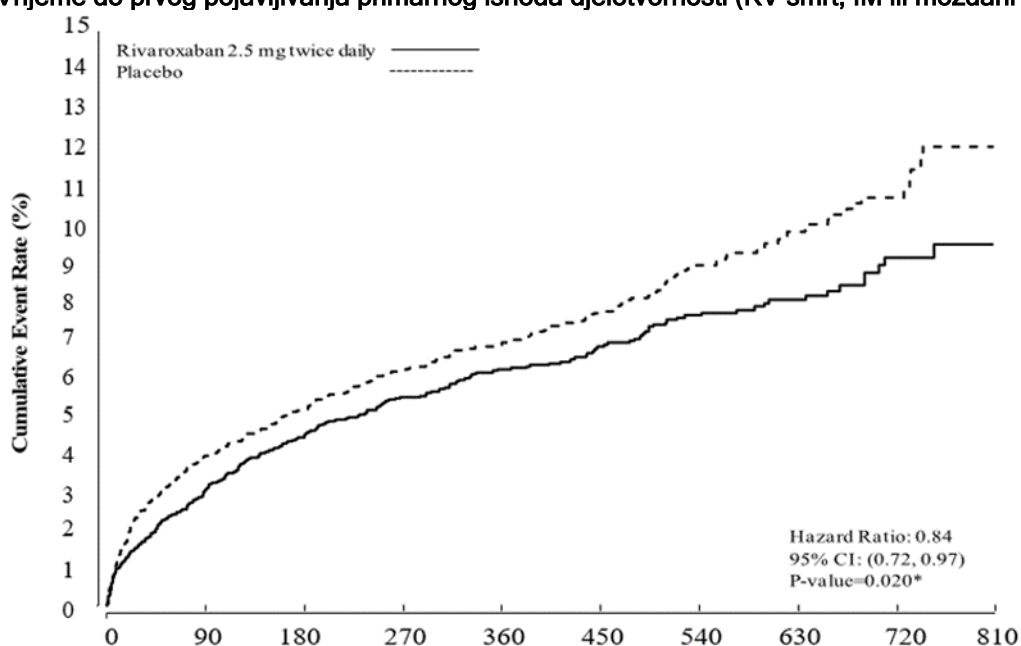
Smrtonosno krvarenje	6 (0.1%) 0.67 (0.24, 1.89) p = 0.450	9 (0.2%)
Simptomatsko intrakranijalno krvarenje	14 (0.3%) 2.83 (1.02, 7.86) p = 0.037	5 (0.1%)
Hipotenzija koja zahtijeva liječenje intravenskim inotropnim lijekovima	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Kirurška intervencija za krvarenje koje je u tijeku	7 (0.1%)	9 (0.2%)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi tijekom razdoblja od 48 sati	19 (0.4%)	6 (0.1%)

a) sigurnosna populacija, o liječenju

b) u odnosu na placebo; Log-Rank p-vrijednost

\* statistički značajno

Slika 1: Vrijeme do prvog pojavljivanja primarnog ishoda djelotvornosti (KV smrt, IM ili moždani udar)



No. of Patients at Risk	Relative Days from the Randomisation									
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Rivaroxaban	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

### CAD/PAD

Ispitivanje faze III COMPASS (27 395 bolesnika, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je djelotvornost i sigurnost rivaroksabana za prevenciju kombinacije KV smrti, IM, moždanog udara u bolesnika s CAD ili simptomatskim PAD-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja. Bolesnici su praćeni medijan od 23 mjeseca, a najviše 3,9 godina.

Ispitanici bez stalne potrebe za liječenjem inhibitorom protonske pumpe randomizirani su u skupinu koja je primala pantoprazol ili placebo. Svi su bolesnici zatim randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan/ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan,

na rivaroksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan ili samo u skupini ASK 100 mg jedanput na dan, te na odgovarajući placebo.

Pacijenti s CAD-om imali su višezilni CAD i/ili prethodni IM. U bolesnika < dobi od 65 godina bila je potrebna ateroskleroza koja je zahvatila najmanje dva vaskularna kreveta ili najmanje dva dodatna kardiovaskularna čimbenika rizika.

Bolesnici s PAD-om imali su prethodne intervencije kao što su operacija prenosnice ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija udova ili stopala zbog arterijske vaskularne bolesti ili intermitentna klaudikacija s omjerom krvnog tlaka gležnja/ruke < 0,90 i/ili značajna stenoza periferne arterije ili prethodna revaskularizacija karotida ili asimptomatska stenoza karotidne arterije  $\geq 50\%$ .

Kriteriji za isključenje uključivali su potrebu za dvostrukom antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom ili oralnom antikoagulacijskom terapijom bez ASA i bolesnike s visokim rizikom od krvarenja, ili zatajenjem srca s ejekcijskom frakcijom < 30% ili klasom III ili IV New York Heart Association, ili bilo koji ishemijski, nelakunarni moždani udar unutar 1 mjeseca ili bilo koju anamnezu hemoragičnog ili lakunarnog moždanog udara.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK 100 mg jedanput na dan bio je bolji od ASK 100 mg u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda KV smrti, infarktua, moždanog udara (vidjeti Tablicu 7 i Sliku 2).

Došlo je do značajnog povećanja primarnog sigurnosnog ishoda (modificirani ISTH veliki događaji krvarenja) u bolesnika liječenih rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK 100 mg jedanput na dan u usporedbi s bolesnicima koji su primali ASA 100 mg (vidjeti Tablicu 8).

Za primarni ishod djelotvornosti, opažena korist rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan plus ASK 100 mg jedanput na dan u usporedbi s ASK 100 mg jedanput na dan bila je HR = 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u bolesnika  $\geq 75$  godina (incidencija: 6,3% naspram 7,0%) i HR = 0,70 (95% CI 0,6-0,8) u bolesnika < 75 godina (3,6% naspram 5,0%). Za modificirano ISTH veliko krvarenje, opaženo povećanje rizika bilo je HR=2,12 (95% CI 1,5-3,0) u bolesnika  $\geq 75$  godina (5,2% naspram 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u bolesnika < 75 godina (2,6% naspram 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jedanput na dan uz ispitivane antitrombotičke lijekove u bolesnika bez kliničke potrebe za inhibitorom protonske pumpe nije pokazala nikakvu korist u prevenciji događaja u gornjem dijelu probavnog sustava (tj. kombinacija krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije u gornjem dijelu probavnog sustava ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela probavnog sustava); Stopa incidencije događaja u gornjem dijelu probavnog trakta bila je 0,39/100 bolesnika-godina u skupini koja je primala pantoprazol od 40 mg jedanput na dan i 0,44/100 bolesnika-godina u skupini koja je primala placebo jedanput na dan.

**Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz faze III COMPASS-a**

Ispitivana populacija	Bolesnici s CAD/PAD a)					
Doziranje liječenja	Rivaroksaban 2,5 mg bid u kombinaciji s ASK 100 mg od N=9 152		ASA 100 mg od N=9 126			
	Bolesnici s događajima	KM %	Bolesnici s događajima	KM %	HR (95% CI)	p-vrijednost <sup>b)</sup>

Moždani udar, MI ili CV smrt	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p = 0.00004*
Moždani udar	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p = 0.00006
- MI	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p = 0.14458
- CV smrt	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p = 0.02053
Smrtnost od svih uzroka	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) Namjera tretiranja skupa analiza, primarne analize

b) u odnosu na ASA 100 mg; Log-Rank p-vrijednost

\* Smanjenje ishoda primarne djelotvornosti bilo je statistički superiornije.

bid: dva puta dnevno; CI: interval pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika incidencije izračunate na 900 dana; CV: kardiovaskularni; MI: infarkt miokarda; od: jednom dnevno

**Tablica 8.: Rezultati sigurnosti iz faze III COMPASS-a**

Ispitivana populacija	Bolesnici s CAD/PAD <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 2.5 mg bid u kombinaciji sa ASA 100 mg od, N=9 152 n (Kum. rizik %)	ASA 100 mg od N=9 126 n (Kum. risk %)	Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost <sup>b)</sup>
Modificirano ISTH veliko krvarenje	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- Smrtonosno krvarenje	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- Simptomatsko krvarenje u kritičnom organu (bez smrtnog ishoda)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- Krvarenje u mjesto operacije koje zahtijeva ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, nije u kritičnom organu)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- Krvarenje koje dovodi do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, nije u kritičnom organu, ne zahtijeva ponovnu operaciju)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001
- Uz noćenje	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001

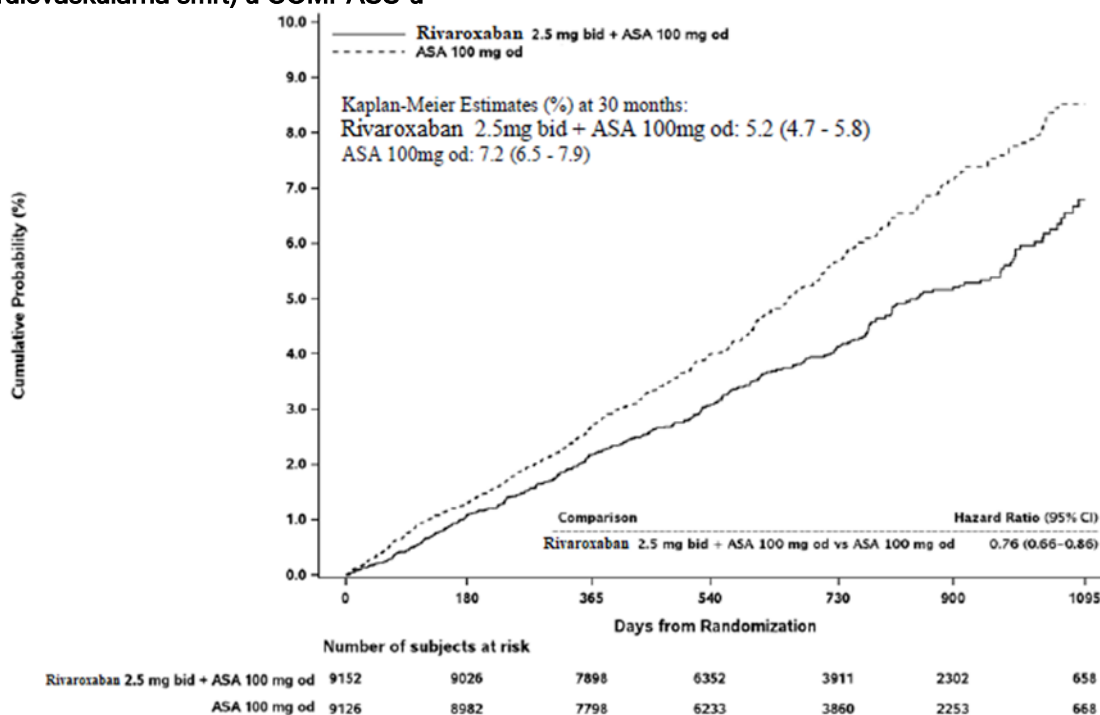
- Bez noćenja	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

a) skup za analizu namjere liječenja, primarne analize

b) u odnosu na ASA 100 mg; Log-Rank p-vrijednost

bid: dva puta dnevno; CI: interval pouzdanosti; Rizik: Kumulativni rizik incidencije (Kaplan-Meierove procjene) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu; od: jednom dnevno

**Slika 2: Vrijeme do prve pojave primarnog ishoda djelotvornosti (moždani udar, infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) u COMPASS-u**



bid: dva puta dnevno; od: jednom dnevno; CI: interval pouzdanosti

Bolesnici nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a  
U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju faze III VOYAGER PAD, 6 564 bolesnika nakon nedavnog uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurški ili endovaskularni uključujući hibridni zahvat) zbog simptomatskog PAD-a nasumično su raspoređeni u jednu od dvije skupine antitrombotskog liječenja: rivaroksaban 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s ASK 100 mg jedanput na dan ili na ASK 100 mg jednom dnevno, u omjeru 1:1. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primiti standardnu dozu klopidogrela jedanput dnevno tijekom do 6 mjeseci. Cilj ispitivanja bio je dokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u kombinaciji s ASK u prevenciji infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije ekstremiteta ili velike amputacije vaskularne etiologije u bolesnika nakon nedavnih uspješnih postupaka revaskularizacije donjih ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a. Bolesnici u dobi od  $\geq 50$  godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim PAD-om donjih ekstremiteta dokazanim svim sljedećim: klinički (tj.

funkcionalna ograničenja), anatomski (tj. slikovni dokaz PAD-a distalno od vanjske ilijačne arterije) i hemodinamski (gležnje-brahijalni indeks [ABI]  $\leq 0,80$  ili nožno-brahijalni indeks [TBI]  $\leq 0,60$  za bolesnike bez prethodne revaskularizacije ekstremiteta u anamnezi ili ABI  $\leq 0,85$  ili TBI  $\leq 0,65$  za bolesnike s prethodnom anamnezom ekstremiteta revaskularizacije). Bolesnici kojima je bila potrebna dvostruka antitrombotična terapija tijekom > 6 mjeseci ili bilo koja dodatna antitrombotična terapija osim ASK i klopidogrela ili oralna antikoagulacijska terapija, kao i bolesnici s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi ili TIA, ili bolesnici s eGFR < 15 ml/min bili su isključeni.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 24 mjeseca, a maksimalno 4,1 godinu. Prosječna dob uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% populacije bolesnika bilo je > 75 godina. Medijan vremena od postupka indeksne revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja iznosio je 5 dana u ukupnoj populaciji (6 dana nakon kirurškog zahvata i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije, uključujući hibridne postupke). Sveukupno, 53,0% bolesnika primilo je kratkotrajnu pozadinsku terapiju klopidogrelom s medijanom trajanja od 31 dan. Prema protokolu ispitivanja, ispitivanje se moglo započeti što je prije moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog kvalificiranog postupka revaskularizacije i nakon što je hemostaza osigurana.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK 100 mg jedanput na dan bio je bolji u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije vaskularne etiologije u usporedbi sa samom ASA (vidjeti Tablicu 9). Primarni sigurnosni ishod TIMI velikih krvarenja bio je povećan u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti Tablicu 10).

Sekundarni ishodi djelotvornosti testirani su unaprijed određenim, hijerarhijskim redoslijedom (vidjeti Tablicu 9).

**Tablica 9: Rezultati djelotvornosti faze VOYAGER PAD FAZE III**

<b>Ispitivana populacija</b>	<b>Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a <sup>a)</sup></b>		
<b>Doziranje liječenja</b>	<b>Rivaroksaban 2.5 mg bid u kombinaciji sa ASA 100 mg od N = 3 286 n (Kum. rizik %)<sup>c)</sup></b>	<b>ASA 100 mg od N=3 278 n (Kum. rizik %)<sup>c)</sup></b>	<b>Omjer hazarda (95% CI) <sup>d)</sup></b>
<b>Primarna djelotvornost <sup>b)</sup></b>	<b>508 (15.5%)</b>	<b>584 (17.8%)</b>	<b>0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 <sup>e)</sup>*</b>
- MI	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Ishemijski moždani udar	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- CV smrt	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Akutna ishemija ekstremiteta <sup>f)</sup>	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Velika amputacija vaskularne etiologije	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
<b>Sekundarni ishod djelotvornosti</b>			
Neplanirana revaskularizacija indeksnog ekstremiteta zbog rekurentne ishemije ekstremiteta	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 <sup>e)</sup> *

Hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (donjeg ekstremiteta) trombotičke prirode	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 <sup>e)</sup> *
Smrtnost od svih uzroka	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
VTE događaji	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) namjera tretiranja skupa analiza, primarne analize; ICAC je presudio

b) kompozit IM, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznati uzrok smrti), ALI i velike amputacije vaskularne etiologije

c) smatra se samo prvo pojavljivanje ishodnog događaja koji se analizira unutar opsega podataka ispitanika

d) HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih opasnosti stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijantom.

e) Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rank testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s tretiranjem kao faktorom.

f) akutna ishemija udova definira se kao naglo značajno pogoršanje perfuzije udova, bilo s novim deficitom pulsa ili zahtijeva terapijsku intervenciju (tj. trombolizu ili trombektomiju ili hitnu revaskularizaciju) i dovodi do hospitalizacije

\* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiornije.

ALI: akutna ishemija udova; bid: dva puta dnevno; od: jednom dnevno; CI: interval pouzdanosti; MI: infarkt miokarda; CV: kardiovaskularni; ICAC: Neovisni odbor za kliničko odlučivanje

**Tablica 10.: Sigurnosni rezultati iz faze III VOYAGER PAD**

Ispitivana populacija	Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatske PAD-a <sup>a)</sup>		
Doziranje liječenja	Rivaroksaban 2.5 mg bid u kombinaciji sa ASA 100 mg od N = 3 256 n (Kum. rizik %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg od N = 3 248 n (Kum. rizik %) <sup>b)</sup>	Omjer hazarda (95% CI) <sup>c)</sup>  p-vrijednost <sup>d)</sup>
Veliko krvarenje iz TIMI (CABG / ne-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Smrtonosno krvarenje	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Intrakranijalno krvarenje	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Otvoreno krvarenje povezano s padom Hb ≥ 5 g/dl / hct ≥ 15 %	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
ISTH veliko krvarenje	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Smrtonosno krvarenje	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Nesmrtonosno kritično krvarenje organa	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
ISTH klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

a) Skup za analizu sigurnosti (svi randomizirani ispitanici s najmanje jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC:

Neovisno povjerenstvo za kliničko odlučivanje

- b)  $n$  = broj ispitanika s događajima,  $N$  = broj ispitanika u riziku,  $\% = 100 * n/N$ ,  $n/100p$ -yrs = omjer broja ispitanika s incidentnim događajima / kumulativno rizično vrijeme
- c) HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalne opasnosti stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijantom
- d) Dvostrana p-vrijednost temelji se na log rank-testu stratificiranom prema vrsti postupka i upotrebi klopidogrela s tretmanom kao faktorom

#### CAD sa zatajenjem srca

Ispitivanje **COMMANDER HF** uključivalo je 5 022 bolesnika sa zatajenjem srca i značajnom bolešću koronarnih arterija (CAD) nakon hospitalizacije zbog dekompenziranog zatajenja srca (HF) koji su nasumično raspoređeni u jednu od dvije terapijske skupine: rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan (N=2 507) odnosno odgovarajući placebo (N=2 515). Ukupni medijan trajanja liječenja u ispitivanju bio je 504 dana. Bolesnici su morali imati simptomatski HF najmanje 3 mjeseca i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) od  $\leq 40\%$  unutar jedne godine od uključivanja. Na početku ispitivanja, medijan ejekcijskog udjela bio je 34% (IQR: 28%-38%), a 53% ispitanika bilo je NYHA klase III ili IV. Primarna analiza djelotvornosti (tj. kompozit smrtnosti od svih uzroka, IM-a ili moždanog udara) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan i placebo skupine s HR=0,94 (95% CI 0,84-1,05),  $p = 0,270$ . Za smrtnost od svih uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 bolesnika-godina; 11,41 naspram 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 do 1,10;  $p = 0,743$ ). Stope događaja za IM na 100 bolesnika-godina (rivaroksaban naspram placeba) bile su 2,08 naspram 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08;  $p = 0,165$ ), a za moždani udar stope događaja na 100 bolesnika-godina bile su 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95;  $p=0,023$ ). Glavni sigurnosni ishod (tj. kombinacija smrtonosnog krvarenja ili krvarenja u kritičnom prostoru s mogućnošću trajnog invaliditeta) dogodio se u 18 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 23 (0,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI: 0,43-1,49;  $p=0,484$ ). U skupini koja je primala rivaroksaban došlo je do statistički značajnog povećanja ISTH velikog krvarenja u usporedbi s placebo (stopa događaja na 100 bolesnik-godina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 do 2,39;  $p=0,003$ ).

U bolesnika s blagim i umjerenim zatajenjem srca učinci liječenja za podskupinu ispitivanja COMPASS bili su slični onima u cijeloj ispitivanoj populaciji (vidjeti dio CAD/PAD).

#### Bolesnici s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomiziranom otvorenom multicentričnom ispitivanju koje je sponzorirao istraživač sa slijepom procjenom krajnjih ishoda, rivaroksaban je uspoređen s varfarinom u bolesnika s trombozom u anamnezi, dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom i s visokim rizikom od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva 3 antifosfolipidna testa: lupusni antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta 2-glikoproteina I). Ispitivanje je prekinuto prijevremeno nakon uključivanja 120 bolesnika zbog prekomjernog broja događaja među bolesnicima u skupini koja je primala rivaroksaban. Prosječno praćenje bilo je 569 dana. 59 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 20 mg (15 mg za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl)  $< 50$  ml/min) i 61 bolesnika u skupinu varfarina (INR 2,0-3,0). Tromboembolijski događaji javili su se u 12% bolesnika randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Nisu prijavljeni događaji u bolesnika randomiziranih na varfarin. Veliko krvarenje pojavilo se u 4 bolesnika (7%) u skupini koja je primala rivaroksaban i u 2 bolesnika (3%) u skupini koja je primala varfarin.

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Rivaroksaban se brzo apsorbira s maksimalnim koncentracijama (Cmax) koje se pojavljuju 2-4 sata nakon uzimanja tablete.

Peroralna apsorpcija rivaroksabana gotovo je potpuna, a peroralna bioraspoloživost je visoka (80-100%) za dozu tableta od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uvjete natašte/hranjenja. Unos hranom ne utječe na AUC ili Cmax rivaroksabana pri dozi od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban u tabletama od 2,5 mg i 10 mg može se uzimati s hranom ili bez nje.

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do oko 15 mg jedanput na dan. Pri većim dozama rivaroksaban pokazuje otapanje, ograničenu apsorpciju sa smanjenom bioraspoloživošću i smanjenu brzinu apsorpcije s povećanom dozom. To je izraženije u stanju posta nego u nahranjenom stanju. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umjerena s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%.

Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Smanjenje AUC i Cmax od 29% i 56% u usporedbi s tabletom zabilježeno je kada se granulat rivaroksabana otpusti u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno smanjuje kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati distalnu primjenu rivaroksabana u želudac jer to može dovesti do smanjene apsorpcije i povezane izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i Cmax) bila je usporediva za referentni lijek od 20 mg koji sadrži rivaroksaban primijenjen peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane u pireu od jabuka ili suspendiran u vodi i primijenjen želučanom sondom nakon čega slijedi tekući obrok, u usporedbi s cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja vjerojatno su primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

#### Distribucija

Vezanje na proteine plazme u ljudi je visoko i iznosi približno 92% do 95%, a serumski albumin je glavna komponenta vezanja. Volumen distribucije je umjeren, a Vss iznosi približno 50 litara.

#### Biotransformacija i eliminacija

Od primijenjene doze rivaroksabana, otprilike 2/3 prolazi kroz metaboličku razgradnju, pri čemu se polovica zatim eliminira putem bubrega, a druga polovica fekalnim putem. Posljednja 1/3 primijenjene doze izravno se izlučuje putem bubrega kao nepromijenjena djelatna tvar u mokraći, uglavnom putem aktivne bubrežne sekrecije.

Rivaroksaban se metabolizira putem mehanizama neovisnih o CYP3A4, CYP2J2 i CYP-u. Oksidativna razgradnja morfolinonskog dijela i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Na temelju in vitro ispitivanja, rivaroksaban je supstrat transportnih proteina P-gp (P-glikoprotein) i BCRP (protein rezistencije na rak dojke).

Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez prisutnosti glavnih ili aktivnih cirkulirajućih metabolita. Sa sistemskim klirensom od oko 10 L/h, rivaroksaban se može klasificirati kao tvar niskog klirensa. Nakon intravenske primjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije je oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene brzina apsorpcije eliminacije postaje ograničena. Eliminacija rivaroksabana iz plazme događa se s terminalnim poluživotom od 5 do 9 sati u mladih jedinki, a s terminalnim poluživotom od 11 do 13 sati u starijih osoba.

#### Posebne populacije

##### *Spol*

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

##### *Stariji*

Stariji bolesnici pokazali su veće koncentracije u plazmi od mlađih bolesnika, pri čemu su srednje vrijednosti AUC bile približno 1,5 puta veće, uglavnom zbog smanjenog (očitog) ukupnog i bubrežnog klirensa. Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Različite kategorije težine*

Ekstremne tjelesne težine (< 50 kg ili > 120 kg) imale su samo mali utjecaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Međuetničke razlike*

Nisu primijećene klinički značajne međuetničke razlike među bijelcima, Afroamerikancima, Hispanoamerikancima, Japancima ili Kinezima u pogledu farmakokinetike i farmakodinamike rivaroksabana.

#### *Oštećenje jetre*

Bolesnici s cirozom s blagim oštećenjem jetre (klasificirani kao Child Pugh A) pokazali su samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (1,2 puta povećanje AUC rivaroksabana u prosjeku), gotovo usporedive s odgovarajućom zdravom kontrolnom skupinom. U bolesnika s cirozom s umjerenim oštećenjem jetre (klasificiranih kao Child Pugh B), srednja vrijednost AUC rivaroksabana bila je značajno povećana za 2,3 puta u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Nevezani AUC povećan je 2,6 puta. Ti su bolesnici također imali smanjenu eliminaciju rivaroksabana putem bubrega, slično kao i bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetre. Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima; produljenje PT je slično povećano za faktor 2,1. Bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre bili su osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo strmijim odnosom između koncentracije i PT.

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

#### *Oštećenje bubrega*

Došlo je do povećanja izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je procijenjeno mjerenjem klirensa kreatinina. U osoba s blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) bile su povećane 1,4, 1,5 odnosno 1,6 puta. Odgovarajuća povećanja farmakodinamičkih učinaka bila su izraženija. U osoba s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5, 1,9 odnosno 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima; produljenje PT je slično povećano za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka o bolesnicima s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Zbog visokog vezanja na proteine plazme ne očekuje se da će se rivaroksaban moći dijalizirati. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Raxab se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15-29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

#### Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika koji su primali rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan za prevenciju aterotrombotskih događaja u bolesnika s AKS-om, geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2-4 h i oko 12 h nakon doze (što otprilike predstavlja maksimalnu i minimalnu koncentraciju tijekom intervala doziranja) iznosila je 47 (13-123) odnosno 9,2 (4,4-18) µg/L.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekoliko ishoda PD (inhibicija faktora Xa, PT, aPTT, Heptest) procijenjen je nakon primjene širokog raspona doza (5-30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora-Xa najbolje je opisan Emax modelom. Za PT, linearni model presretanja općenito je bolje opisao podatke. Ovisno o različitim korištenim PT reagensima, nagib se znatno razlikovao. Kada se koristio Neoplastin PT, početni PT bio je oko 13 s, a nagib je bio oko 3 do 4 s/(100 mcg/L). Rezultati farmakokinetike/PB analize u fazama II i III bili su u skladu s podacima dobivenim u zdravih ispitanika.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u indikacijama ACS i CAD/PAD za djecu i adolescente do 18 godina.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza uglavnom su posljedica pretjeranog farmakodinamičkog djelovanja rivaroksabana. U štakora su primijećene povišene razine IgG i IgA u plazmi pri klinički značajnim razinama izloženosti.

U štakora nisu primijećeni učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost povezanu s farmakološkim načinom djelovanja rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi primijećena je embriofetalna toksičnost (gubitak nakon implantacije, retardirano/uznapredovalo okoštavanje, višestruke svijetle mrlje u jetri) i povećana incidencija uobičajenih malformacija i promjena u posteljici. U prenatalnoj i postnatalnoj studiji na štakorima uočena je smanjena održivost potomstva pri dozama koje su bile toksične za majke.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Mikrokristalna celuloza  
Kroskarmeloza natrij  
Hidroksipropilceluloza  
Natrijev lauril sulfat  
Magnezijev stearat  
Silicijev dioksid, koloidni bezvodni

Ovojnica:

Hipromeloza 3 cPs (E464)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553 b)  
Titanijev dioksid (E171)  
Crveni željezov oksid (E172)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok trajanja

3 godine

Zdrobljene tablete

Zdrobljene tablete rivaroksabana stabilne su u vodi i pireu od jabuka do 4 sata.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

28 filmom obloženih tableta u blisteru OPA/Al/PVC//Al pakirano u kutiju.  
Jedan blister sadrži 14 filmom obloženih tableta, ovisno o veličini pakiranja.

## **6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

### Drobljenje tableta

Raxab se može zdrobiti i suspendirati u 50 ml vode i primijeniti putem nazogastrične sonde ili sonde za hranjenje želuca nakon što se potvrdi postavljanje sonde u želučanac. Nakon toga, cijev treba isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu otpuštanja djelatne tvari, potrebno je izbjegavati distalnu primjenu rivaroksabana u želudac jer to može dovesti do smanjene apsorpcije, a time i do smanjene izloženosti djelatnoj tvari. Enteralno hranjenje nije potrebno odmah nakon primjene ovog lijeka.

## **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

## **7. Naziv i adresa proizvođača**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg  
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

### **Proizvođač gotovog lijeka**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg  
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

### **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg  
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

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

RAXAB, 2,5 mg, filmom obložena tableta, 28 filmom obloženih tableta (2 OPA/AL/PVC//AL blistera po 14 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-4629/25 od 26.02.2026. god.