**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne

informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku

sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih djelovanja

1. IME LIJEKA

Rufixalo 15 mg film tablete

Rufixalo 20 mg film tablete

*rivaroksaban*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Rufixalo 15 mg film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Svaka film tableta sadrži 21.75 mg laktoze, pogledati dio 4.4.

*Rufixalo 20 mg film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Svaka film tableta sadrži 29 mg laktoze, pogledati dio 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Rufixalo 15 mg film tablete:*

Crvene, okrugle bikonveksne tablete, sa utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

*Rufixalo 20 mg film tablete:*

Braon-crvene, okrugle bikonveksne tablete, sa utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

*Odrasli*

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

Liječenje duboke venske tromboze (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavlјajuće duboke venske tromboze i plućne embolije kod odraslih osoba (pogledati dio 4.4 za informacije o primjeni kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa plućnom embolijom).

*Pedijatrijska populacija*

*Rufixalo 15 mg film tablete:*

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i sprječavanje recidiva VTE kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg do 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog parenteralnog antikoagulacionog tretmana.

*Rufixalo 20 mg film tablete:*

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i sprječavanje recidiva VTE kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne težine veće od 50 kg poslije najmanje 5 dana početnog parenteralnog antikoagulacionog tretmana.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih*

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

Terapiju lijekom Rufixalo treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da je korist u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije veća u odnosu na rizik od krvarenja (pogledati dio 4.4).

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

*Liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevencija ponavlјajuće duboke venske tromboze i plućne embolije kod odraslih*

Preporučena doza za inicijalno liječenje akutne duboke venske tromboze ili plućne embolije je 15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelјe. Zatim se za nastavak liječenja i prevenciju ponavlјajuće duboke venske tromboze i plućne embolije uzima 20 mg jednom dnevno.

Potrebno je razmotriti kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) kod pacijenata sa dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom koji su posljedica glavnog prolaznog faktora rizika (tj. nedavnom velikom hirurškom intervencijom ili traumom). Duže liječenje je potrebno razmotriti kod pacijenata sa provociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom koje nisu u vezi sa glavnim prolaznim faktorima rizika, neprovociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom ili ponavlјajućom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom u anamnezi.

U slučaju kada je indikovana produžena prevencija ponavlјajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog duboke venske tromboze ili plućne embolije), preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je rizik od nastanka ponavlјajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije veliki, kao što su oni sa komplikovanim komorbiditetima ili kod kojih je ponavlјajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tokom produžene prevencije sa lijekom Rufixalo 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti uzimanje lijeka Rufixalo u dozi od 20 mg jednom dnevno.

Trajanje liječenja i odabir doze treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno nakon pažlјive procjene odnosa koristi od liječenja i rizika od krvarenja (pogledati dio 4.4)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vremenski period** | **Doziranje** | **Ukupna dnevna doza** |  |
| Liječenje i prevencija rekurentne DVT i PE | Od 1. do 21. dana | 15 mg dva puta dnevno | 30 mg |
| Od 22. dana nadalјe | 20 mg jednom dnevno | 20 mg |
| Prevencija rekurentne DVT i PE | Nakon završetka  terapije DVT ili PE koja je trajala najmanje 6  mjeseci | 10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno | 10 mg ili 20 mg |

Ako se propusti doza tokom uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dva puta dnevno (od 1. do 21. dana), pacijent mora uzeti lijek Rufixalo odmah, kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Od sljedećeg dana, pacijent treba da nastavi redovno da uzima lijek u dozi od 15 mg dva puta na dan, kao što je preporučeno.

Ako se propusti dozu tokom faze uzimanja lijeka jednom dnevno, pacijent mora uzeti lijek Rufixalo odmah i sljedećeg dana nastaviti sa uzimanjem doze jednom dnevno, kao što je preporučeno. Ne smiju se uzeti 2 doze u istom danu kako bi se nadoknadila propuštena doza.

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

Liječenje kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina treba započeti poslije najmanje 5 dana početnog parenteralnog antikoagulacionog tretmana (pogledati dio 5.1).

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

- Tjelesna težina od 30 do 50 kg:

preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jednom dnevno. Ovo je maksimalna dnevna doza.

- Tjelesna težina od 50 kg ili više:

preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno. Ovo je maksimalna dnevna doza.

Težinu djeteta treba pratiti i redovno pregledati dozu, da bi se osiguralo održavanje terapijske doze. Prilagođavanje doze treba vršiti samo na osnovu promjene tjelesne težine.

Liječenje kod djece i adolescenata treba nastaviti najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produžiti do 12 mjeseci kada je to klinički neophodno. Nema dostupnih podataka koji podržavaju smanjenje doze nakon 6 mjeseci liječenja kod djece. Odnos korist-rizik za nastavak terapije nakon 3 mjeseca treba procjenjivati pojedinačno uzimajući u obzir rizik od ponovljene tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja.

Ako se doza propusti, istu treba uzeti što je prije moguće nakon što se primjeti, ali samo istog dana. Ako to nije moguće, pacijent treba da preskoči dozu i nastavi sa sljedećom dozom kao što je propisano. Pacijent ne bi trebalo da uzima duplu dozu da bi nadoknadio propuštenu*.*

*Prevođenje sa terapije antagonistima vitamina K (engl. Vitamin K antagonist, VKA) na terapiju lijekom Rufixalo*

* Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: terapiju sa VKA treba prekinuti, a terapija lijekom Rufixalo treba započeti kada je vrijednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR) ≤ 3,0.
* Terapija duboke venske tromboze, plućne embolije ili prevencija ponovnog javlјanja duboke venske tromboze ili plućne embolije: mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Rufixalo kada je vrijednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR) ≤ 2,5.

Kada se pacijenti prevode sa terapije antagonistima vitamina K na lijek Rufixalo, vrijednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR) mogu biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka Rufixalo. Vrijednost INR nije odgovarajuća mjera antikoagulantne aktivnosti lijeka Rufixalo i stoga se ne smije koristiti (pogledati dio 4.5).

*Prevođenje sa terapije lijekom Rufixalo na terapiju antagonistima vitamina K (VKA)*

Može doći do neadekvatne antikoagulacije tokom prevođenja sa lijeka Rufixalo na VKA. Tokom svakog prelaza na alternativni antikoagulans treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju. Treba imati na umu da lijek Rufixalo može doprinijeti povećanju INR-a.

Ako se pacijenti prevode sa lijeka Rufixalo na VKA, VKA treba primijeniti istovremeno dok INR ne dostigne vrijednost ≥ 2,0. Tokom prva dva dana perioda prevođenja, treba primijeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega slijedi doziranje VKA prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok su pacijenti i na terapiji lijekom Rufixalo i na terapiji sa VKA, INR ne treba meriti ranije od 24 sata nakon prethodne doze, ali prije sljedeće doze lijeka Rufixalo. Kada se primjena lijeka Rufixalo obustavi, mjerenje INR se pouzdano može uraditi najmanje 24 sata nakon posljednje doze (pogledati dijelove 4.5 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti:

Djeca koja se prevode sa terapije lijekom Rufixalo na terapiju sa VKA moraju da nastave da koriste lijek Rufixalo tokom 48 sati nakon prve doze VKA. Poslije 2 dana istovremene primjene, treba uraditi INR prije sljedeće planirane doze lijeka Rufixalo. Savjetuje se da se istovremenа primenа lijekа Rufixalo i VKA nastavi dok vrijednost INR ne bude ≥ 2,0. Jednom kada se prekine primjena lijeka Rufixalo, određivanje INR-a može se pouzdano obaviti 24 sata nakon posljednje doze (pogledati prethodno navedeno i dio 4.5).

*Prevođenje sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lijekom Rufixalo*

Za odrasle i pedijatrijske pacijente koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, treba prekinuti sa primjenom parenteralnih antikoagulanasa i započeti primjenu lijeka Rufixalo 0 do 2 sata prije termina za sljedeću primjenu parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnog heparina) po rasporedu ili u vrijeme prekida kontinuirano primenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

*Prevođenje sa terapije lijekom Rufixalo na terapiju parenteralnim antikoagulansima*

Prekinuti primjenu lijeka Rufixaloi I primjeniti prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi bilo potrebno uzeti sljedeću dozu lijeka Rufixalo.

Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega*

Odrasli:

Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u krvi značajno povećane. Stoga kod ovih pacijenata lijek Rufixalo treba pažlјivo koristiti. Primjena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 ml/min (pogledati dijelove 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 (pogledati dio 5.2).

- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavlјajuće duboke venske tromboze i plućne embolije; pacijent se mora liječiti dozom od 15 mg dva puta na dan prve 3 nedelјe. Nakon toga, preporučena doza je 20 mg jednom dnevno. Smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno treba uzeti u obzir ako za pacijenta procjenjeni rizik od krvarenja prevazilazi rizik od ponavlјajuće duboke venske tormboze i plućne embolije. Preporuka za uzimanje 15 mg zasniva se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uslovima (pogledati dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije potrebno prilagođavanje preporučene doze.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) nije

potrebno prilagođavanje doze (pogledati dio 5.2).

Pedijatrijska populacija:

- Djeca i adolescenti sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min /1,73 m2): nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu podataka o odraslima i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (pogledati dio 5.2).

- Djeca i adolescenti sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (stopa glomerularne filtracije <50 ml/min/1,73m2): lijek Rufixalo se ne preporučuje jer nisu dostupni klinički podaci (pogledati dio 4.4).

*Oštećenje funkcije jetre*

Lijek Rufixalo je kontraindikovan kod pacijenata sa obolјenjem jetre povezanim sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uklјučujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh skorom B i C (pogledati dijelove 4.3 i 5.2). Nisu dostupni klinički podaci za upotrebu lijeka kod djece sa oštećenjem funkcije jetre.

*Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Tjelesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2). Za pedijatrijske pacijente doza se određuje na osnovu tjelesne težine.

*Pol*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Primjena lijeka Rufixalo može da se započne, ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahtjeva kardioverziju. Kod transezofagealnim ehokardiogramom (engl. *transesophageal echocardiogram*, TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju lijekom Rufixalo treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (pogledati dijelove 5.1 i 5.2). Za sve pacijente prije izvođenja kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je lijek Rufixalo uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

*Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj*

*intervenciji (engl. percutaneous coronary intervention, PCI) sa ugradnjom stenta*

Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe smanjene doze rivaroksabana 15 mg jednom dnevno

(odnosno 10 mg rivaroksabana jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije

bubrega, (klirens kreatinina 30-49 ml/min)) kao dodatak inhibitoru P2Y12 najduže 12 mjeseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija i koji se podvrgavaju PCI sa ugradnjom stenta (pogledati dijelove 4.4 i 5.1).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana kod djece uzrasta 0 do 18 godina nisu ustanovlјene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom. Nema dostupnih podataka. Stoga se lijek Rufixalo ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama osim terapije VTE i sprječavanja recidiva VTE.

Način primjene

*Odrasli*

Lijek Rufixalo je namjenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se uzimaju uz obrok (pogledati dio 5.2).

Lomljenje tableta

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu, tableta lijeka Rufixalo može da se usitni i pomiješa sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno prije oralne primjene lijeka. Nakon primjene usitnjene film tablete lijeka Rufixalo od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uzeti obrok.

Usitnjena tableta lijeka Rufixalo takođe može biti primjenjena kroz gastričnu sondu (pogledati dijelove 5.2 i 6.6).

*Djeca i adolescenti*

Lijek Rufixalo je namijenjen za oralnu upotrebu.

Pacijentu treba savjetovati da tabletu proguta sa tečnošću. Takođe, treba ga uzimati sa hranom (pogledati dio 5.2). Tablete treba uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da pacijent odmah ispljune dozu ili povrati u roku od 30 minuta nakon primjene doze, treba dati novu dozu. Međutim, ako pacijent povrati nakon više od 30 minuta od primjene doze, doza se ne smije ponovo primjenjivati, a sljedeću dozu lijeka treba uzimati prema rasporedu.

Tableta se ne smije lomiti u pokušaju da se obezbjedi dio doze.

*Lomljenje tableta*

Kada su propisane doze od 15 mg ili 20 mg rivaroksabana, to se može obezbjediti lomljenjem tablete od 15 mg ili 20 mg i miješanjem sa vodom ili pireom od jabuka neposredno prije oralne primjene. Izlomljena tableta se može dati kroz nazogastričnu ili želučanu sondu za hranjenje (pogledati dijelove 5.2 i 6.6).

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezije ili stanja sa značajnim rizikom za pojavu velikih krvarenja. Ovo može uklјučivati trenutne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, pristustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnje hirurške intervencije na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznati ili potencijalni ezofagealni variksi, arterio-venske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije.

Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lijekova, na primjer nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban itd.) osim u određenim uslovima promjene antikoagulantne terapije (pogledati dio 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin primjenjuje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (pogledati dio 4.5).

Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uklјučujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i C (pogledati dio 5.2).

Trudnoća i dojenje (pogledati dio 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Klinički nadzor u sklopu antikoagulantne prakse se preporučuje tokom čitavog perioda terapije.

Rizik od krvarenja

Kao i pri terapiji drugim antikoagulansima, kod pacijenta koji koriste lijek Rufixalo treba pažlјivo pratiti znake krvarenja. Preporučuje se oprez prilikom primjene u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja.

Primjenu lijeka Rufixalo treba prekinuti ako se pojavi ozbilјno krvarenje (pogledati dio 4.9).

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

Kako je detalјnije prikazano u nastavku teksta, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Ove pacijente treba pažlјivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi komplikacija krvarenja i anemije nakon započinjanja terapije (pogledati dio 4.8).

Pri svakom neobjašnjivom smanjenju vrijednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtjeva rutinsko praćenje izloženosti lijeku, određivanje koncentracije rivaroksabana kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u izuzetnim situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. prilikom predoziranja ili hitne hirurške intervencije (pogledati dijelove 5.1 i 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Podaci o trombozi cerebralne vene i sinusne tromboze kod djeca koja imaju infekciju CNS su ograničeni (pogledati dio 5.1). Rizik od krvarenja treba pažljivo procijeniti prije i tokom terapije rivaroksabanom*.*

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (u prosjeku 1,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Lijek Rufixalo treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min. Primjena ovog lijeka se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Lijek Rufixalo treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (pogledati dio 4.5).

Lijek Rufixalo se ne preporučuje kod djece i adolescenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (stopa glomerularne filtracije <50 ml/min/1,73 m2), jer nisu dostupni klinički podaci.

Interakcija sa drugim lijekovima

Primjena lijeka Rufixalo se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primjenu (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore 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 pojave krvarenja (pogledati 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 ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI). Kod pacijenata sa rizikom za nastanak gastrointestinalnih ulceracija potrebno je razmotriti uvođenje odgovarajuće profilaktičke terapije (pogledati dio 4.5).

Ostali faktori rizika za pojavu krvarenja

Kao i drugi antitrombotici, rivaroksaban se ne preporučuje pacijenatima 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 krvarenja (npr. zapalјenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks);

- vaskularna retinopatija;

- bronhiektazije ili prethodno pulmonarno krvarenje.

Pacijenti sa vještačkim zaliscima

Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana nije ispitivana kod pacijenata sa vještačkim srčanim zaliscima; stoga nema podataka koji bi potvrdili da rivaroksaban obezbjeđuje adekvatnu antikoagulaciju u ovoj populaciji pacijenata. Terapija lijekom Rufixalo se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uklјučujući rivaroksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostikovan im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitijela), kod kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta

Dostupni su klinički podaci iz intervencijske studije čiji je primarni cilј bio procjena bezbjednosti kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta. Podaci o efikasnosti kod ove populacije su ograničeni (pogledati dijelove 4.2 i 5.1). Nema dostupnih podataka za ovakve pacijente, koji imaju moždani udar/tranzitorni ishemijski udar (engl. *transient ischaemic attack,* TIA) u anamnezi.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom ili pacijenti kojima su potrebne tromboliza ili plućna embolektomija

Lijek Rufixalo se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju jer efikasnost i bezbjednost rivaroksabana u tim kliničkim situacijama nisu potvrđene.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti na terapiji antitromboticima u cilјu 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 ponavlјane 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 bešike). Ukoliko se primjeti 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 cilјu tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva o upotrebi ravaroksabana u dozi od 15 mg u ovim situacijama.

U cilјu smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primjenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavlјanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolјe uraditi kada se procijeni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana slab. Međutim, tačno vrijeme kada se postiže dovolјno mali antikoagulantni efekat, kod svakog pacijenta pojedinačno, nije poznat.

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 starijih pacijenata najmanje 26 sati (pogledati dio 5.2). Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije primjene sljedeće doze rivaroksabana. Dogodi li se traumatska punkcija, primjena rivaroksabana mora se odložiti za 24 sata.

Nisu dostupni podaci o vremenu postavljanja ili uklanjanja neuraksijalnog katetera kod djece dok su uzimali rivaroksaban. U takvim slučajevima, prekinite upotrebu rivaroksabana i razmotrite primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lijekom Rufixalo 15 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata prije intervencije, što mora biti zasnovano na kliničkoj procjeni ljekara.

Ako se procedura ne može odložiti, treba procijeniti povećani rizik pojave krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Terapiju lijekom Rufixalo treba ponovo započeti što prije nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavlјena adekvatna hemostaza, koja je potvrđena od strane ljekara (pogledati dio 5.2).

Stariji pacijenti

Rizik od krvarenja može biti povećan sa godinama starosti (pogledati dio 5.2).

Dermatološke reakcije

U toku post-marketinškog praćenja lijeka, prijavlјene su ozbilјne kožne reakcije, uklјučujući Steven-Johnson-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, povezane sa primjenom rivaroksabana (pogledati dio 4.8). Pacijenti su izgleda u najvećem riziku od pojave ove reakcije na početku terapije: u najvećem broju slučajeva početak reakcija se javlјa tokom prvih nedelјa terapije. Primjenu rivaroksabana treba prekinuti pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. osipa koji se širi, intenzivan je i kod kog se javlјaju plikovi), ili bilo kog drugog simptoma preosjetljivosti udruženog sa mukoznim lezijama.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Obim interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat. Podaci o interakcijama navedenih u nastavku teksta, dobijeni su kod odraslih pacijenata, a upozorenja u dijelu 4.4 treba uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

Inhibitori CYP3A4 i P-gp transportera

Istovremena primjena rivaroksabana sa ketokonazolom (400 mg, jednom dnevno), ili ritonavirom (600 mg, dva puta dnevno), povećala je 2,6 puta/2,5 puta srednju PIK vrijednost rivaroksabana, i 1,7 puta/1,6 puta srednju Cmax vrijednost rivaroksabana, sa značajnim povećanjem farmakodinamskih efekata koji su mogli uzrokovati povećanje rizika od krvarenja. Stoga se lijek Rufixalo ne preporučuje pacijentima koji se istovremeno liječe azolnim antimikoticima za sistemsku primjenu kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitorima HIV proteaze. Ove aktivne supstance su snažni inhibitori kako CYP3A4, tako i P-gp transportera (pogledati 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 meri povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg, dva puta dnevno), na primjer, za koji se smatra da je snažan inhibitor CYP3A4 i umjereni inhibitor P-gp, povećao je srednju PIK vrijednost rivaroksabana 1,5 puta, i Cmax rivaroksabana 1,4 puta. Interakcija sa klaritromicinom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata (za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega pogledajte dio 4.4).

Eritromicin (500 mg, tri puta dnevno), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp transporter, povećao je srednje vrijednosti PIK i Cmax rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa eritromicinom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, primjena eritromicina (u dozi od 500 mg tri puta dnevno) je dovela do povećanja srednje PIK vrijednosti rivaroksabana 1,8 puta i povećanja Cmax vrijednosti rivaroksabana 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, primjena eritromicina je dovela do povećanja srednje PIK vrijednosti za rivaroksaban od 2,0 puta i do povećanja vrijednosti Cmax od 1,6 puta u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritriomicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega (pogledati dio 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umjereno inhibira CYP3A4, povećao je srednju PIK vrijednost rivaroksaban 1,4 puta i srednja vrijednost Cmax rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija sa flukonazolom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata (za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega pogledajte dio 4.4).

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

Antikoagulansi

Poslije istovremene primjene enoksaparina (40 mg, pojedinačna doza) sa rivaroksabanom (10 mg, pojedinačna 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, potrebna je opreznost ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa bilo kojim drugim antikoagulansom (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nije primjećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja poslije istovremene primjene rivaroksabana (15 mg) i 500 mg naproksena. Uprkos tome, kod pojedinaca, farmakodinamski odgovor može biti više izražen.

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

Klopidogrel (udarna 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 primjećeno relevantno produženje vremena krvarenja koje nije koreliralo sa agregacijom trombocita, nivoima P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Potreban je oprez ukoliko se pacijent istovremeno liječi NSAIL (uklјučujući acetilsalicilnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, pošto je za ove lijekove karakteristično da povećavaju rizik od krvarenja (pogledati dio 4.4).

SSRI/SNRI

Kao i kod drugih antikoagulanasa, postoji mogućnost da su pacijenti izloženi većem riziku od krvarenja prilikom istovremene primjene rivaroksabana sa SSRI i SNRI zbog prijavlјenih efekta ovih lijekova na trombocite. Kod istovremene primjene SSRI/SNRI i rivaroksabana u kliničkim ispitivanjima, primjećena je numerički veća stopa obilnih ili klinički značajnih krvarenja koja nisu obilna u svim terapijskim grupama.

Varfarin

Prevođenjem pacijenata sa terapije antagonistom vitamina K, varfarinom (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 (mogu se uočiti pojedinačne INR vrijednosti do 12 ), dok je uticaj na aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombin potencijal bio aditivan.

Za ispitivanje farmakodinamskih efekata rivaroksabana tokom perioda prevođenja, 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 (uklјučujući PT, aPTT, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo uticaj rivaroksabana.

Za ispitivanje farmakodinamskih efekata varfarina tokom perioda prevođenja, mjerenje INR se može koristiti pri najmanjoj postignutoj koncentraciji (Ctrough) rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja 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, smanjivala je srednju PIK vrijednost rivaroksabana za približno 50%, sa paralelnim smanjivanjem njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primjena rivaroksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion) 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 farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primjeni rivaroksabana sa midazolamom (supstrat za CYP3A4), digoksinom (supstrat za P-gp transporter), atorvastatinom (supstrat za CYP3A4 i P-gp transporter) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe). Rivaroksaban ne dovodi do indukcije niti do inhibicije bilo kog 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 (pogledati dio 5.1).

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovlјeni kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, svojstvenog rizika od krvarenja i podataka o tome da rivaroksaban prolazi kroz placentu, lijek Rufixalo je kontraindikovan tokom trudnoće (pogledati dio 4.3).

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

Dojenje

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana nisu ustanovlјeni kod dojilјa. Podaci na životinjama ukazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga, primjena lijeka Rufixalo je kontraindikovana tokom dojenja (pogledati dio 4.3). Mora da se donese odluka da li će se prekinuti dojenje ili napraviti prekid/pauza u terapiji.

Plodnost

Nisu rađene bilo kakve specifične studije sa rivaroksabanom kod lјudi radi procjene uticaja na plodnost. U jednoj studiji plodnosti, kod mužjaka i ženki pacova nije uočen bilo kakav uticaj (pogledati dio 5.3).

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lijek Rufixalo ima mali uticaj na sposobnosti upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavlјena su neželјena djelovanja poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: česta) (pogledati dio 4.8). Pacijenti kod kojih se javlјaju ova neželјena djelovanja ne treba da upravlјaju vozilima ili rukuju mašinama.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost rivaroksabana je procjenjena u trinaest studija Faze III, u koje je uklјučeno 53103 pacijenata koji su primali rivaroksaban i u dvije pedijatrijske studije faze II i jednoj pedijatrijskoj studiji faze III u koje je uključeno412 pacijenata. Pogledajte studije III faze navedene u tabeli 1.

**Tabela 1: Broj pacijenata u studijama, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje terapije**

**u studijama Faze III kod odraslih i djece**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikacija** | **Broj pacijenata\*** | **Ukupna dnevna doza** | **Maksimalno trajanje terapije** |
| Prevencija venske tromboembolije  (VTE) kod odraslih pacijenata koji  se podvrgavaju elektivnoj  hirurškoj intervenciji zamjene kuka ili koljena | 6,097 | 10 mg | 39 dana |
| Prevencija venske tromboembolije  (VTE) kod hospitalizovanih  hroničnih pacijenata | 3,997 | 10 mg | 39 dana |
| Terapija duboke venske tromboze  (DVT), plućne embolije (PE) i  prevencija njihovog ponovnog  javlјanja | 6,790 | Od 1. do 21. dana: 30 mg  Od 22. dana nadalјe: 20 mg  Nakon najmanje 6 mjeseci:  10 mg ili 20 mg | 21 mjesec |
| Liječenje VTE i prevencija recidiva VTE kod novorođenčadi rođenih u terminu i djece mlađe od 18 godina nakon započinjanja standardnog antikoagulacionog tretmana | 329 | Doza prilagođena tjelesnoj težini da bi se postigla slična izloženost kao kod odraslih liječenih od DVT sa 20 mg rivaroksabana jednom dnevno | 12 mjeseci |
| Prevencija moždanog udara i  sistemske embolije kod  pacijenata sa nevalvularnom  atrijalnom fibrilacijom | 7,750 | 20 mg | 41 mjesec |
| Prevencija aterotrombotskih  događaja kod pacijenata nakon  akutnog koronarnog sindroma  (AKS) | 10,225 | 5 mg ili 10 mg primjenjeno istovremeno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin | 31 mjesec |
| Prevencija aterotrombotskih  događaja kod pacijenata sa  BKA/BPA | 18,244 | 5 mg primjenjeno istovremeno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji | 47 mjeseci |

\* Pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu rivaroksabanaNajčešće prijavlјena neželјena djelovanja kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bila krvarenja (pogledati dio 4.4. i „Opis odbranih neželјenih dejstava”) (Tabela 2). Najčešće prijavlјena krvarenja su bila epistaksa (4,5%) i hemoragije u gastrointestinalnom traktu (3,8%).

**Tabela 2: Učestalost događaja krvarenja\* i anemija kod pacijenata koji su primali rivaroksaban u završenim studijama faze III kod odraslih i djece**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikacija** | **Bilo kakvo krvarenje** | **Anemija** |
| Prevencija venske tromboembolije  (VTE) kod odraslih pacijenata koji  se podvrgavaju elektivnoj  hirurškoj intervenciji zamjene kuka ili koljena | 6,8% pacijenata | 5,9% pacijenata |
| Prevencija venske tromboembolije  (VTE) kod hospitalizovanih  hroničnih pacijenata | 12,6% pacijenata | 2,1% pacijenata |
| Terapija duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i  prevencija njihovog ponovnog  javlјanja | 23% pacijenata | 1,6% pacijenata |
| Liječenje VTE i prevencija recidiva VTE kod novorođenčadi rođenih u terminu i djece mlađe od 18 godina nakon započinjanja standardnog antikoagulacionog tretmana | 39.5% pacijenata | 4.6% pacijenata |
| Prevencija moždanog udara i  sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom | 28 na 100 pacijent-godina | 2,5 na 100 pacijent-godina |
| Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) | 22 na 100 pacijent-godina | 1,4 na 100 pacijent-godina |
| Prevencija aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa BKA/BPA | 6,7 na 100 pacijent-godina | 0,15 na 100 pacijent-godina\*\* |

\*Prikuplјeni su, zabilježeni i procjenjeni svi događaji krvarenja u svim studijama sa rivaroksabanom.

\*\*U studiji COMPASS postoji niska incidenca anemije jer je primjenjen selektivni pristup

sakuplјanju neželјenih događaja

Tabelarni prikaz neželјenih djelovanja

Učestalost neželјenih djelovanja prijavlјenih tokom upotrebe rivaroksabana je prikazana u Tabeli 3 prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane na sljedeći način:

- veoma često (≥ 1/10),

- često (≥ 1/100 do < 1/10),

- povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100),

- rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000),

- veoma rijetko (< 1/10000),

- nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

**Tabela 3: Sva neželјena djelovanja prijavlјene kod pacijenata uklјučenih u studije Faze III ili tokom postmarketinškog praćenja\***

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Često** | **Povremeno** | | | **Rijetko** | **Veoma rijetko** | **Nepoznato** | |
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | | | | | | | |
| Anemija (uklјučujući odgovarajuće laboratorijske parametre) | Trombocitoza(uklјučujući povećan broj trombocita)A,  Trombocitopenija | | |  |  |  | |
| **Poremećaji imunog sistema** | | | | | | | |
|  | Alergijska reakcija,  Alergijski dermatitis,  Angioedem i alergijski edem | | |  | Anafilaktičke reakcije uklјučujući anafilaktički šok |  | |
| **Poremećaji nervnog sistema** | | | | | | | |
| Vrtoglavica, glavobolјa | Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa | | |  |  |  | |
| **Poremećaji oka** | | | | | | | |
| Krvarenje u oku (uklјučujući krvarenje konjuktive) | |  | |  |  | |  |
| **Kardiološki poremećaji** | | | | | | | |
|  | | Tahikardija | |  |  | |  |
| **Vaskularni poremećaji** | | | | | | | |
| Hipotenzija,  hematomi | |  | |  |  | |  |
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** | | | | | | | |
| Epistaksa,  hemoptiza | |  | |  |  | |  |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | | | | | | | |
| Krvarenje desni,  krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uklјučujući rektalno krvarenje),  gastrointestinalni i abdominalni bolovi,  dispepsija,  mučnina,  konstipacijaA,  dijareja,  povraćanjeA | | Suva usta | |  |  | |  |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | | | | | | | |
| Povećanje vrijednosti transaminaza | | Oštećenje funkcije jetre,  povećana koncentracija bilirubina,  povećana vrijednost alkalne fosfataze u krviA,  povećana vrijednost GGTA | | Žutica,  povećana vrijednost konjugovanog bilirubina (sa ili bez istovremenog povećanja ALT),  holestaza,  hepatitis (uklјučujući hepatocelularno oštećenje) |  | |  |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | | | | | | | |
| Pruritus (uklјučujući povremene slučajeve generalizovanog pruritusa),  osip,  ekhimoza,  kutano i subkutano krvarenje | | Urtikarija | |  | Stevens-Johnson-ov sindrom/ Toksična epidermalna nekroliza,  DRESS sindrom | |  |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** | | | | | | | |
| Bol u ekstremitetuA | | Hemartroza | | Krvarenje iz mišića |  | | Kompartment sindrom nakon krvarenja |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | | | | | | | |
| Krvarenje u urogenitalnom traktu (uklјučujući hematuriju i menoragijuB), oštećenje funkcije bubrega (uklјučujući povećane koncentracije kreatinina i uree u krvi) | | |  |  |  | | Insuficijencija bubrega/akutna bubrežna insuficijencija nakon krvarenja koje je dovolјno da izazove hipoperfuziju |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene** | | | | | | | |
| Povišena tjelesna temperaturaA, periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uklјučujući umor i asteniju) | | | Opšte loše stanje (uklјučujući slabost) | Lokalizovan edemA |  | |  |
| **Ispitivanja** | | | | | | | |
|  | | | Povećana vrijednost LDHA, povećana vrijednost lipazeA, povećana vrijednost amilazeA |  |  | |  |
| **Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije** | | | | | | | |
| Krvarenje poslije intervencije (uklјučujući postoperativnu anemiju i krvarenje rana), kontuzija, sekrecija iz raneA | | |  | Vaskularna pseudoaneurizmaC |  | |  |

A: uočeno u prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji zamjene kuka ili koljena

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

C: uočeno kao povremeno neželјeno djelovanje kod prevencije aterotrombotskih događaja poslije akutnog koronarnog sindroma (AKS) (poslije perkutane koronarne intervencije)

\* Primjenjen je unaprijed određeni selektivni pristup sakuplјanju neželјenih događaja. Pošto se učestalost neželјenih djelovanja nije povećala i nisu utvrđena nova neželјena djelovanja, podaci iz studije COMPASS nisu uklјučeni u izračunavanje frekvencije u ovoj tabeli.

Opis odabranih neželјenih djelovanja

Usljed farmakološkog mehanizma dejstva, primjena rivaroksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od skrivenog ili vidlјivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uklјučujući smrtan ishod) će varirati prema lokalizaciji i stepenu ili obimu krvarenja i/ili anemije (pogledati dio 4.9 „Postupak liječenja u slučaju krvarenja”). U kliničkim ispitivanjima krvarenje mukoza (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uklјučujući neuobičajeno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija su se češće javlјali tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa terapijom VKA. Tako, pored adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko ispitivanje hemoglobina/hematokrita bi moglo biti značajno za otkrivanje skrivenog krvarenja i za određivanje kliničkog značaja vidlјivog krvarenja, ukoliko se procijeni adekvatnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod nekih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili u slučaju istovremene terapije lijekom koji utiče na hemostazu (pogledati „Rizik od krvarenja” u dijelu 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije usljed krvarenja se mogu manifestovati kao slabost, bljedilo, vrtoglavica, glavobolјa 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 rivaroksabana prijavlјene su poznate komplikacije nakon ozbilјnog krvarenja, poput kompartment sindroma i insuficijencije bubrega usljed hipoperfuzije. Prema tome, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave krvarenja prilikom evaluacije stanja svakog pacijenta na antikoagulantnoj terapiji.

Pedijatrijska populacija

Procjena bezbjednosti kod dece i adolescenata zasniva se na podacima o bezbjednosti iz dvije faze II i jedne faze III otvorenih aktivno kontrolisanih studija kod pedijatrijskih pacijenata mlađeg od 18 godina.

Nalazi o bezbjednosti bili su generalno slični između rivaroksabana i komparatora u različitim pedijatrijskim starosnim grupama. Sve u svemu, bezbjednosni profil kod 412 djece i adolescenata liječenih rivaroksabanom bio je sličan onome koji je zabilježen kod odrasle populacije i dosljedan je među starosnim podgrupama, iako je procjena ograničena malim brojem pacijenata.

Kod pedijatrijskih pacijenata, glavobolja (veoma česta, 16,7%), povećana tjelesna temperatura (veoma česta, 11,7%), epistaksa (veoma česta, 11,2%), povraćanje (veoma često, 10,7%), tahikardija (česta, 1,5%), povećane vrijednosti bilirubina (često, 1,5%) I vrijednosti konjugovanog bilirubina (povremeno, 0,7%) prijavljivane su češće u poređenju sa odraslim pacijentima. U skladu sa odraslom populacijom, menoragija je primjećena kod 6,6% (često) ženskih adolescenata poslije menarhe. Trombocitopenija, primjećena u postmarketinškom iskustvu kod odrasle populacije, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim studijama. Neželjene reakcije na lijek kod pedijatrijskih pacijenata bile su prvenstveno blage do umjerene težine.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava 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 dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Kod odraslih, prijavlјeni su rijetki slučajevi predoziranja dozom do 600 mg bez komplikacija krvarenja ili drugih neželјenih djelovanja. Dostupni su ograničeni podaci za djecu. Usljed ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez dalјeg povećanja prosječne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim kod odraslih, međutim, nisu dostupni podaci za supraterapijskim dozama kod djece.

Dostupan je specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo rivaroksabana (pogledati Sažetak karakteristika lijeka za andeksanet alfa).

Treba razmotriti mogućnost primjene aktivnog (medicinskog) uglјa u cilјu smanjenja resorpcije prekomjerne doze rivaroksabana.

Postupak liječenja u slučaju krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta koji prima rivaroksaban pojavi komplikacija sa krvarenjem, sljedeću primjenu rivaroksabana treba odložiti ili terapiju treba prekinuti, na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati kod odraslih. Poluvrijeme eliminacije kod djece procijenjeno korišćenjem pristupa populacionog farmakokinetičkog modela je kraće (pogledati dio 5.2). Postupak treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i mjestom krvarenja. Po potrebi treba koristiti odgovarajuću simptomatsku terapiju, npr. mehaničku kompresiju (npr. kod teške epistakse), hiruršku hemostazu sa procedurama kontrole krvarenja, nadoknadu tečnosti i hemodinamsku 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 navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizuje farmakodinamske efekte rivaroksabana, ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva poput koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, 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 pretkliničkim podacima. Ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa se mora razmotriti i titrirati u zavisnosti od pobolјšanja stanja krvarenja. U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa hematologom (pogledati dio 5.1).

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantnu aktivnost rivaroksabana. Postoji ograničeno iskustvo sa traneksamičnom kiselinom, dok sa aminokaproinskom kiselinom i aprotininom nema iskustva kod odraslih koje primaju rivaroksaban. Nema ni naučnog osnova za korist, niti iskustva sa primjenom sistemskih hemostatika poput dezmopresina kod osoba koje primaju rivaroksaban. Ne očekuje se da rivaroksaban podliježe dijalizi zbog toga što se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

**5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); Direktni inhibitori faktora Xa

**ATC šifra:** B01AF01

Mehanizam dejstva:

Rivaroksaban je izrazito selektivan direktni inhibitor faktora Xa sa bioraspoloživošću nakon oralne primjene. Inhibicija faktora Xa prekida intrinzički (unutrašnji) i ekstrinzički (spolјašnji) put kaskadne aktivacije koagulacije krvi, inhibirajući i stvaranje trombina i formiranje tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nisu pokazani efekti na trombocite.

Farmakodinamski efekti

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

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

Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom 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 sa 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 IU/kg) dva različita tipa PCC-a, PCC koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) i PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori II, VII, IX i X). PCC sa 3 faktora je smanjio srednje vrijednosti PT-a sa Neoplastinom za približno 1,0 sekundi 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 poništavanje promjena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora (pogledati dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procjenu farmakodinamskih efekata rivaroksabana. Nema potrebe da se sprovodi rutinska klinička kontrola parametara koagulacije tokom liječenja rivaroksabanom. Međutim, ukoliko je klinički indikovano koncentracija rivaroksabana se može odrediti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (pogledati dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

PT (reagens za neoplastin), aPTT i anti-Xa test (sa kalibrisanim kvantitativnim testom) pokazuju blisku korelaciju sa koncentracijom u plazmi kod djece. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna sa nagibom blizu 1. Mogu se javiti pojedinačna odstupanja sa višim ili nižim vrijednostima anti-Xa u poređenju sa odgovarajućim koncentracijama u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tokom kliničkog liječenja rivaroksabanom. Međutim, ako је klinički indikovanо, koncentracije rivaroksabana mogu se mjeriti kalibrisanim kvantitativnim testovima anti-faktora Xa u mcg/l (pogledati tabelu 13 u dijelu 5.2 za opsege uočenih koncentracija rivaroksabana u plazmi kod djece). Mora se uzeti u obzir donja granica kvantifikacije kada se test anti-Xa koristi za kvantifikovanje koncentracije rivaroksabana u plazmi kod djece. Nije utvrđen prag za efikasnost ili bezbjednosne događaje.

Klinička efikasnost i bezbjednost

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

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

U pivotalnoj dvostruko slepoj studiji ROCKET AF bilo je uklјučeno 14264 pacijenta koji su primali ili rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno (15 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina bio 30-49 ml/min) ili varfarin titriran do cilјne 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 mjesec.

34,9% pacijenata su dobijali acetilsalicilnu kiselinu, a 11,4% neki od antiaritmika klase III uklјučujući amjodaron.

Rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin u primarnom zbirnom ishodu efikasnosti kod moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om. 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 pacijenata na terapiji rivaroksabanom (2,12% po godini) i kod 306 pacijenata na terapiji varfarinom (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 (engl. *Time in Target INR Range* od 2,0 – 3,0) u kvartilima podjednake veličine (P=0,74 za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru, hazard ratio (HR) sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,74 (95% CI, 0,49 – 1,12).

Stope učestalosti za glavni bezbjednosni ishod (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) su bile slične za obje terapijske grupe (pogledati Tabelu 5).

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz Faze III studije ROCKET AF**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populacija u studiji** | **ITT analize efikasnost 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 cilјnog 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 sistemska embolija van CNS-a | 269  (2,12) | 306  (2,42) | 0,88  (0,74 - 1,03)  0,117 |
| Moždani udar, sistemska embolija van CNS-a i vaskularna smrt | 572  (4,51) | 609  (4,81) | 0,94  (0,84 - 1,05)  0,265 |
| Moždani udar, sistemska embolija van CNS-a, 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 |
| Sistemska embolija van CNS-a | 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 studije ROCKET AF**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populacija u studiji** | **Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijoma)** | | |  |
| **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 cilјnog INR 2,5 (terapijski raspon 2,0 do 3,0)**  **Stopa događaja (100 pacijent-godina)** | **HR (95% CI)**  **p- vrijednost** |  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
| Obilno i klinički značajno krvarenje koje nije obilno | 1,475  (14,91) | 1,449  (14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11)  0,442 |  |
|  |
|  |
|  |
|  |
| Obilno krvarenje | 395  (3,60) | 386  (3,45) | 1,04 (0,90 - 1,20)  0,576 |  |
|  |
|  |
| Smrt zbog krvarenja\* | 27  (0,24) | 55  (0.48) | 0,50 (0,31 - 0,79)  0,003 |  |
|  |
| Krvarenje u kritičnom organu\* | 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 |  |
|  |
| Smanjenje koncentracije hemoglobina\* | 305  (2,77) | 254  (2,26) | 1,22 (1,03 - 1,44)  0,019 |  |
|  |
| Transfuzija 2 ili više jedinica pakovanih eritrocita ili pune krvi\* | 183  (1.65) | 149  (1,32) | 1,25 (1,01 - 1,55)  0,044 |  |
|  |
|  |
|  |
|  |
| Klinički značajno krvarenje koje nije obilno | 1,185  (11,80) | 1,151  (11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)  0,345 |  |
|  |
| Smrtnost usljed svih uzroka | 208  (1,87) | 250  (2,21) | 0,85 (0,70 - 1,02)  0,073 |  |
|  |
|  |

a) Populacija kod koje se ocenjuje 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 stavlјanja lijeka u promet, sa centralnom ocjenom ishoda koji su uklјučivali tromboembolijske događaje i obilna krvarenja. Bilo je uklјučeno 6785 pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom u cilјu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa CNS-om u kliničkoj praksi. U studiji XANTUS, srednja vrijednost i CHADS 2 i HAS-BLED skora je bila 2,0 u odnosu na ROCKET AF studiju, gdje je srednja vrijednost za CHADS 2 skor bila 3,5 dok je srednja vrijednost HS-BLED skora bila 2,8. Obilna krvarenja su se javila kod 2,1 na 100 pacijent-godina. Krvarenje sa smrtnim ishodom je prijavlјeno kod 0,2 na 100 pacijent-godina, a intrakranijalno krvarenje kod 0,4 na 100 pacijent-godina. Moždani udar ili sistemska embolija van CNS su zabilježeni kod 0,8 na 100 pacijent-godina.

Ova zapažanja u kliničkoj praksi su u skladu sa ustanovlјenim bezbjednosnim profilom za ovu indikaciju.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa slijepom završnom evaluacijom (X-VERT) je sprovedena kod 1504 pacijenta (sa ili bez prethodne terapije antikoagulansima) sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je bila zakazana kardioverzija, u cilјu poređenja rivaroksabana sa dozno prilagođenim VKA (randomizacija 2:1) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Primjenjene metode su uklјučivale TEE vođenu (1-5 dana pred-tretmana) ili konvencionalnu kardioverziju (najmanje tri nedelјe prije terapije). Glavni ishod efikasnosti (moždani udar, tranzitorni ishemijski udar, sistemska embolija van 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 (ozbilјno 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 atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI-u sa ugradnjom stenta

Randomizovana, otvorena, multicentrična studija (PIONEER AF-PCI) je sprovedena kod 2124

pacijenta sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta kod primarne ateroskleroze, u cilјu poređenja bezbjednosti dva terapijska režima sa rivaroksabanom i jednog terapijskog režima 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 jednom dnevno 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 dvojnu antiagregacionu terapiju (engl. *dual antiplatelent therapy*, DAPT) (npr. klopidogrel 75 mg [ili drugi 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 malu dozu ASK.

Primarni parametar praćenja bezbjednosti, klinički značajna krvarenja, su se javila 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 atrijalnom fibrilacijom, koji su bili podvrgnuti PCI-u sa ugradnjom stenta. Osnovni cilј PIONEER AF-PCI studije je bila procjena bezbjednosti. Podaci o efikasnosti (uklјučujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

*Terapija DVT, PE i prevencija rekurentne DVT i PE*

Klinički program rivaroksabana dizajniran je tako da pokaže efikasnost ovog lijeka u inicijalnom liječenju, nastavku terapije akutne DVT i PE i u prevenciji rekurence.

U ispitivanje je uklјučeno preko 12800 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 studiji uklјučeno je 3449 pacijenata sa akutnom DVT kod kojih je ispitivana terapija DVT i prevencija rekurentne DVT i PE (pacijenti sa simptomatskim PE su bili isklјučeni iz ovog ispitivanja).

Dužina terapije bila je 3, 6 ili 12 mjeseci zavisno od kliničke procjene ispitivača.

Tokom prve 3 nedelјe terapije akutne DVT, primjenjivan je rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U Einstain PE studiju uklјučeno je 4832 pacijenta sa akutnom PE kod kojih je ispitivana terapija PE i prevencija reukrentne DVT i PE. Dužina terapije bila je 3,6 ili 12 mjeseci zavisno od kliničke procjene ispitivača. Za inicijalnu terapiju akutne PE primjenjivan je rivaroksaban u dozi od 15 mg dnevno tokom tri nedelјe, a potom doza od 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

U obje studije, Einstein DVT i Einstein PE u kontrolnoj grupi terapija se sastojala od enoksaparina primjenjenog najmanje 5 dana u kombinaciji sa antagonistom vitamina K dok nije postignuta vrijednost PT/INRR u terapijskom opsegu (≥ 2,0). Terapija je nastavlјena antagonistom vitamina K prilagođene doze radi održavanja vrijednosti PT/INR unutar terapijskog opsega od 2,0 do 3,0.

U Einstein Extension studiju kod 1197 pacijenata sa DVT ili PE ispitivana je prevencija rekurentne DVT i PE. Dužina terapije trajala je dodatnih 6 ili 12 mjeseci, u zavisnosti od kliničke procjene ispitivača, kod pacijenata koji su već završili 6 do 12 mjeseci terapije zbog venske tromboembolije. Primjena rivaroksabana u dozi od 20 mg jednom dnevno je upoređivana sa placebom.

U studijama Einstein DVT, PE i Extension korišćeni su isti unaprijed definisani primarni i sekundarni ishodi efikasnosti. Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentnih DVT ili PE sa smrtnim ishodom i PE bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod efikasnosti je bio definisan kao zbir rekurentne DVT, PE bez smrtnog ishoda i smrtnosti usljed svih uzroka.

U Einstein Choice studiji, 3396 pacijenata sa potvrđenom simptomatskom DVT i/ili PE, koji su završili 6-12 mjeseci antikoagulantne terapije, ispitivano je u prevenciju PE sa smrtnim ishodom ili simptomatske rekurentne DVT ili PE bez smrtnog ishoda. Pacijenti sa indikacijom za nastavak primjene terapijskih doza antikoagulanasa bili su isklјučeni iz studije. Prevencija je trajala do 12 mjeseci, u zavisnosti od individualnog datuma randomizacije (medijana: 351 dan). Urađeno je poređenje doze rivaroksabana od 20 mg i doze rivaroksabana od 10 mg primjenjenih jednom dnevno, sa 100 mg acetilsalicilne kiseline primjenjene jednom dnevno.

Primarni ishod efikasnosti je bila simptomatska rekurentna VTE definisana kao zbir rekurentne DVT ili PE sa smrtnim ishodom i PE bez smrtnog ishoda.

U Einstein DVT studiji (pogledati tabelu 6), pokazano je da rivaroksaban nije inferioran u odnosu na enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p < 0,0001 (test neinferiornosti); hazard ratio: 0,680 (0,443– 1,042), p=0,076 (test superiornosti)). Unaprijed specifikovana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) je prijavlјena uz hazard ratio 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 mjeseci. U enoksaparin/VKA grupi, nije bilo jasnog odnosa između vrijednosti prosečnog centralnog TTR-a (engl. *Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i sa učestalošću rekurentne VTE (P=0,932 za interakciju). Unutar najvećeg 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 (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna), kao i sekundarni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja) bili su slični za obe terapijske grupe.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Populacija u studiji** | **3,449 pacijenata sa simptomatskom akutnom trombozom dubokih vena** | |
| **Terapijska doza i dužina primjene** | **Rivaroksabana)**  **3, 6 ili 12 mjeseci**  **N=1,731** | **Enoksaparin/VKAb)**  **3, 6 ili 12 mjeseci**  **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%) |
| Simptomatska PE i DVT | 1  (0,1%) | 0 |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se ne može isklјučiti PE | 4  (0,2%) | 6  (0,3%) |
| Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna | 139  (8,1%) | 138  (8,1%) |
| Obilna krvarenja | 14  (0,8%) | 20  (1,2%) |

a) Rivaroksaban 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelјe poslije čega slijedi 20 mg jednom dnevno

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana, preklapa se, a zatim nastavlјa terapija sa VKA

\* p< 0,0001 (neinferiornost u odnosu na unaprijed određeni HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (superiornost)

U Einstein PE studiji (pogledati Tabelu 7) rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na

enoksaparin/VKA za primarni ishod efikasnosti (p=0,0026 (test za neinferiornost); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Unaprijed definisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) zabilježena je sa HR od 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna p vrijednost p=0,275). INR vrijednosti su bile unutar terapijskog opsega prosječno 63% vremena za prosečnu dužinu terapije od 215 dana i 57%, 62% i 65% vremena u grupama namjeravanog trajanja terapije od 3, 6, odnosno 12 mjeseci. U enoksaparin/VKA grupi nije bilo jasnog odnosa između nivoa prosječnog centralnog TTR (engl. *Time in Target INR Range* 2,0 – 3,0) u tercilima podjednake veličine i incidence rekurentne VTE (P=0,082 za interakciju). Unutar najvećeg tercila prema centru, HR sa rivaroksabanom prema varfarinu je bio 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Stope incidence za primarni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) bile su neznatno manje u rivaroksaban terapijskoj grupi (10,3% (249/2412)) nego u enoksaparin/VKA terapijskoj grupi (11,4% (274/2405)). Incidenca sekundarnog ishoda bezbjednosti (obilna krvarenja) bila je manja u rivaroksaban grupi (1,1% (26/2412)) nego u enoksaparin/VKA grupi (2,2% (52/2405)) uz HR 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 pacijenata sa akutnom simptomatskom PE** | |
| **Terapijska doza i dužina primjene** | **Rivaroksabana)**  **3, 6 ili 12 mjeseci**  **N=2,419** | **Enoksaparin/VKAb)**  **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 DVT | 18  (0,7%) | 17  (0,7%) |
| Simptomatska PE i DVT | 0 | 2  (<0,1%) |
| PE sa smrtnim ishodom/Smrt gdje  se PE ne može isklјučiti | 11  (0,5%) | 7  (0,3%) |
| Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna | 249  (10,3%) | 274  (11,4%) |
| Obilna krvarenja | 26  (1,1%) | 52  (2,2%) |

a) Rivaroksaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno tokom 3 nedelјe, potom 20 mg jednom dnevno

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

\* p< 0,0026 (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Sprovedena je unaprijed definisana objedinjena analiza ishoda Einstein DVT i Einstein PE studija (pogledati tabelu 8).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Populacija u studiji** | **8,281 pacijenata sa akutnom simptomatskom DVT ili PE** | |  |
| **Terapijska doza i dužina primjene** | **Rivaroksabana)**  **3, 6 ili 12 mjeseci**  **N=4,150** | **Enoksaparin/VKAb)**  **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 DVT | 32  (0,8%) | 45  (1,1%) |
| Simptomatska PE i DVT | 1  (<0,1%) | 2  (<0,1%) |
| PE sa smrtnim ishodom/Smrt gdje  se PE ne može isklјučiti | 15  (0,4%) | 13  (0,3%) |
| Obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna | 388  (9,4%) | 412  (10,0%) |
| Obilna krvarenja | 40  (1,0%) | 72  (1,7%) |

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

b) Enoksaparin tokom najmanje 5 dana preklapa se i nastavlјa terapija sa VKA

\* p < 0,0001 (neinferiornost u odnosu na predefinisani HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 –

1,186)

Predefinisana ukupna klinička korist (primarni ishod efikasnosti plus obilna krvarenja) objedinjene analize zabilježila HR 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967) nominalna p vrijednost p=0,0244).

U Einstein Extension studiji (pogledati tabelu 9), rivaroksaban se pokazao superiornim u odnosu na placebo za primarne i sekundarne ishode efikasnosti. Za primarni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja) nije postojala značajno brojno veća stopa incidence za pacijente na terapiji rivaroksabanom 20 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom. Sekundarni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja ili klinički značajna krvarenja koja nisu obilna) su pokazali veće stope učestalosti za pacijente na terapiji rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studija u populaciji** | **1,197 pacijenata koji su nastavili terapiju i prevenciju rekurentne venske tromboembolije** | |  |
| **Terapijska doza i dužina primjene** | **Rivaroksabana)**  **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 isklјučiti | 1  (0,2%) | 1  (0,2%) |
| Obilna krvarenja | 4  (0,7%) | 0  (0,0%) |
| Klinički značajna krvarenja koja nisu obilna | 32  (5,4%) | 7  (1,2%) |

a) Rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno

\* p < 0,0001 (superiornost), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

U Einstein Choice studiji (pogledati tabelu 10) terapije rivaroksabanom u dozi od 20 mg i rivaroksabanom u dozi od 10 mg su pokazale superiornost u pogledu primarnog ishoda efikasnosti u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg. Glavni ishod bezbjednosti (obilna krvarenja) kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom 20 mg i 10 mg jednom dnevno, je bio 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** |
| Medijana dužine terapije  [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 gde se PE ne može isklјučiti | 2  (0,2%) | 0  (0,0%) | 2  (0,2%) |
| Simptomatska rekurentna  VTE, IM, moždani udar, ili sistemska embolija koja ne obuhvata CNS | 19  (1,7%) | 18  (1,6%) | 56  (5,0%) |
| Obilno krvarenje | 6  (0,5%) | 5  (0,4%) | 3  (0,3%) |
| Klinički značajno krvarenje koje nije obilno | 30  (2,7) | 22  (2,0) | 20  (1,8) |
| Simptomatska rekurentna VTE ili obilna krvarenja (ukupna klinička korist) | 23  (2,1%)+ | 17  (1,5%)++ | 53  (4,7%) |

\*p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg

jednom dnevno; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiornost) rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalno)

++ rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno; HR=0,32 (0,18-0,55), p=0,0001 (nominalno)

Dodatno uz studije faze III - EINSTEIN program, sprovedeno je i prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), sa centralnom ocjenom ishoda koji su uklјučivali rekurentne VTE, obilna krvarenja i smrt. Bilo je uklјučeno 5142 pacijenta sa akutnom DVT kako bi se ispitala bezbjednost dugotrajne primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban, stopa obilnih krvarenja je bila 0,7%, rekurentne VTE 1,4%, a smrtnost usljed svih uzroka 0.5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama pacijenata, uklјučujući godine starosti, kancer i poremećaj funkcije bubrega. Korišćena je unaprijed određena propensity score stratifikovana analiza u cilјu uparivanja pacijenata prema sličnim početnim karakteristikama, ali rezidualni ometajući činioci (engl. *residual confounding*) mogu, uprkos tome, uticati na rezultate. Prilagođene vrijednosti hazard ratio za rivaroksaban i standardnu terapiju, bile su za obilna krvarenja 0,77 (95% CI 0,40-1,50), za rekurentne 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 ustanovlјenim bezbjednosnim profilom za ovu indikaciju.

Pedijatrijska populacija

Liječenje VTE i prevencija recidiva VTE kod pedijatrijskih pacijenata

U 6 otvorenih multicentričnih pedijatrijskih studija ukupno je analizirano 727 djece sa potvrđenim akutnim VTE, od kojih je 528 dobilo rivaroksaban.. Doziranje prilagođeno tjelesnoj težini kod pacijenata od rođenja do manje od 18 godina starosti rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu sličnom onoj primjećenoj kod odraslih pacijenata sa DVT liječenih rivaroksabanom 20 mg jednom dnevno, što je potvrđeno u studiji faze III (pogledati dio 5.2).

Studija EINSTEIN Junior faze III bila je randomizovana, aktivno kontrolisana, otvorena multicentrična klinička studija na 500 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od rođenja do <18 godina) sa potvrđenim akutnim VTE.

Bilo je uključeno 276 djece uzrasta od 12 do manje od 18 godina, 101 dijete uzrasta od 6 do manje od 12 godina, 69 djece uzrasta 2 do manje od 6 godina i 54 djece uzratsa od manje od 2 godine.

Indeks VTE klasifikovan je ili kao VTE povezan sa centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 pacijenata u grupi rivaroksabana, 37/165 pacijenata u uporednoj grupi), sa trombozom cerebralnih vena i sinusna (CVST; 74/335 pacijenata u grupi za rivaroksaban, 43/165 pacijenata u uporednoj grupi) i svi ostali, uključujući DVT i PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacijenata u grupi za rivaroksaban, 84/165 pacijenata u uporednoj grupi). Najčešća prezentacija indeksa tromboze kod djece uzrasta od 12 do manje od 18 godina bila je ne-CVC-VTE kod 211 (76,4%); kod djece uzrasta od 6 do manje od 12 godina i uzrasta od 2 do manje od 6 godina bio je CVST kod 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%); i kod djece uzrasta manje od 2 godine bio је CVC-VTE kod 37 (68,5%). U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo djece mlađe od 6 mjeseci sa CVST. 22 pacijenta sa CVST imali su infekciju CNS-a (13 pacijenata u grupi sa rivaroksabanom i 9 pacijenata u uporednoj grupi).

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

Pacijenti su prvo liječeni terapijskim dozama nefrakcionisanog heparina (engl. unfractionated heparin, UFH), niskomolekularnog heparina (engl. low-molecular-weight heparin, LMWH) ili fondaparinuksa tokom najmanje 5 dana i bili su randomizovani 2:1 da bi primali ili doze rivaroksabana prilagođene tjelesnoj težini ili uporednu grupu (heparini, VKA) za glavni period liječenja u studiji od 3 mjeseca (1 mjesec za djecu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE). Na kraju glavnog perioda ispitivanog liječenja, ponovljen je dijagnostički slikovni test, sproveden na početku ispitivanja, ako je to bilo klinički izvodljivo. Studija se mogla zaustaviti u ovom trenutku, ili se prema nahođenju istražitelja nastaviti do 12 mjeseci (za djecu mlađu od 2 godine sa CVC-VTE do 3 mjeseca).

Primarni ishod efikasnosti bio je simptomatski ponovljeni VTE. Primarni ishod bezbjednosti primjene bio je skup obilnog krvarenja i klinički značajnog krvarenja koje nije obilno (engl. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). O svim ishodima efikasnosti i bezbjednosti centralno je odlučivao je nezavisni odbor bez pretodnih saznanja o raspodjeli liječenja. Rezultati efikasnosti i sigurnosti prikazani su u tabelama 11 i 12 u nastavku teksta.

Ponovljeni VTE su se javili u grupi sa rivaroksabanom kod 4 od 335 pacijenata i u uporednoj grupi kod 5 od 165 pacijenata. Skup obilnog krvarenja i CRNMB prijavljen je kod 10 od 329 pacijenata (3%) liječenih rivaroksabanom i kod 3 od 162 pacijenta (1,9%) liječenih komparatorom. Neto klinička korist (simptomatski ponovljeni VTE plus obilna krvarenja) zabilježena je u grupi sa rivaroksabanom kod 4 od 335 pacijenata i u uporednoj grupi kod 7 od 165 pacijenata. Normalizacija opterećenja tromba na ponovljenom snimanju dogodila se kod 128 od 335 pacijenata koji su liječeni rivaroksabanom i kod 43 od 165 pacijenata u uporednoj grupi. Ovi nalazi su uglavnom bili slični među starosnim grupama.

U grupi koja je uzimala rivaroksaban bilo je 119 (36,2%) djece sa bilo kojim krvarenjem koja su se pojavila tokom liječenja, a 45 (27,8%) djece u uporednoj grupi.

**Table 11: Rezultati efikasnosti na kraju glavnog perioda liječenja**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Događaj** | **Rivaroksaban**  **N=335\*** | **Komparator**  **N=165\*** |
| Ponovljena VTE (primarni ishod efikasnosti) | 4  (1.2%, 95% CI  0.4% – 3.0%) | 5  (3.0%, 95% CI  1.2% - 6.6%) |
| Skup: simptomatski ponovljena VTE + asimptomtasko pogoršanje na ponovljenom snimanju | 5  (1.5%, 95% CI  0.6% – 3.4%) | 6  (3.6%, 95% CI  1.6% – 7.6%) |
| Skup: simptomatski ponovljena VTE + asimptomtasko pogoršanje + bez promjene na ponovljenom snimanju | 21  (6.3%, 95% CI  4.0% – 9.2%) | 19  (11.5%, 95% CI  7.3% – 17.4%) |
| Normalizacija na ponovljenom snimanju | 128  (38.2%, 95% CI  33.0% - 43.5%) | 43  (26.1%, 95% CI  19.8% - 33.0%) |
| Skup: simptomatski ponovljena VTE + obilno krvarenje (neto kliničke koristi) | 4  (1.2%, 95% CI  0.4% - 3.0%) | 7  (4.2%, 95% CI  2.0% - 8.4%) |
| Plućna embolija sa ili bez smrtnog ishoda | 1  (0.3%, 95% CI  0.0% – 1.6%) | 1  (0.6%, 95% CI  0.0% – 3.1%) |

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Rivaroksaban**  **N=329\*** | **Komparator**  **N=162\*** |
| Skup: Obilno krvarenje + CRNBM ( primarni bezbjednosni ishod) | 10  (3.0%, 95% CI  1.6% - 5.5%) | 3  (1.9%, 95% CI  0.5% - 5.3%) |
| Obilno krvarenje | 0  (0.0%, 95% CI  0.0% - 1.1%) | 2  (1.2%, 95% CI  0.2% - 4.3%) |
| Bilo koja krvarenja koja se mogu javiti tokom liječenja | 119 (36.2%) | 45 (27.8%) |

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

Profil efikasnosti bezbjednosti primjene rivaroksabana kod pedijatrijskoj populaciji sa VTE bio je u velikoј mjeri sličan onome kod odrasle populacije sa DVT/PE, međutim, omjer ispitanika sa bilo kojim krvarenjem bio je veći u pedijatrijskoj populaciji sa VTE u poređenju sa odraslom populacijom sa DVT/PE.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slijepom procjenom mera ishoda, rivaroksaban je bio upoređivan sa varfarinom kod pacijenata sa anamnezom tromboze kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom i imaju visok rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitijela). Ispitivanje je nakon uklјučivanja 120 pacijenata završeno prevremeno zbog velikog broja događaja u grupi koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost perioda praćenja iznosila je 569 dana. U grupu 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). Tromboembolijski događaji pojavili su se kod 12% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala varfarin nije bilo prijavlјenih 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.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sa rivaroksabanom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (pogledat dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Resorpcija

Sljedeće informacije su zasnovane na podacima dobijenim kod odraslih.

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (Cmax) koja se postiže 2-4 sata poslije uzimanja tablete. Oralna resorpcija rivaroksabana je skoro potpuna i oralna bioraspoloživost je velika (80-100%) za dozu od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na uslove – uzimanje natašte/poslije jela. Unošenje lijeka sa hranom ne remeti PIK ili Cmax rivaroksabana u dozi od 2,5 i 10 mg. Usljed smanjenog obima resorpcije ustanovlјena 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 visoku oralnu bioraspoloživost. Lijek Rufixalo 15 mg i 20 mg se treba uzimati sa hranom (pogledati 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 doze. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, 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 Cmax vrijednosti je uočeno u poređenju tablete sa rivaroksaban granulama koje se oslobađaju u proksimalnom dijelu tankog creva. Izloženost je dalјe smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom dijelu tankog creva ili u početnom dijelu kolona. Zbog toga, primjenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbjegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i izloženosti rivaroksabanu. Bioraspoloživost (preko vrijednosti PIK i Cmax) je uporediva za 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomješana sa kašom od jabuke, ili suspendovanog u vodi i uzetog pomoću gastrične sonde, nakon čega je unijet tečni obrok, u odnosu na primjenu cijele tablete. Oslanjajući se na predvidivi dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se mogu primijeniti i na manje doze rivaroksabana.

*Pedijatrijska populacija*

Djeca su primala rivaroksaban tablete ili oralnu suspenziju tokom ili neposredno nakon hranjenja ili unosa hrane i uz odgovarajuću količinu tečnosti kako bi se obezbjedilo pouzdano doziranje. Kao i kod odraslih, rivaroksaban se kod djece lako apsorbuje nakon oralne primjene u obliku tableta. Nije primjećena razlika u brzini apsorpcije niti u obimu apsorpcije između tablete i granula za oralnu suspenziju. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene kod djece, tako da apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana kod djece nije poznata. Utvrđeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti za povećane doze (u mg/kg tjelesne težine), što ukazuje na ograničenja apsorpcije za veće doze, čak i kada se uzimaju zajedno sa hranom.

Rivaroksaban 15 mg tablete treba uzimati sa dohranom ili hranom (pogledati dio 4.2).

Distribucija

Stepen vezivanja rivaroksabana za proteine plazme kod lјudi je veliki i dostiže približno 92-95%, pri čemu je serumski albumin glavni prenosilac. Volumen distribucije je srednje veličine, sa Vss od približno 50 litara.

*Pedijatrijska populacija*

Nisu dostupni podaci o vezivanju rivaroksabana za proteine plazme specifično za djecu. Nisu dostupni podaci o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece. VRssR procjenjen putem populacionog farmakokinetičkog modela kod djece (uzrast od 0 do manje od 18 godina) nakon oralne primjene rivaroksabana zavisi od tjelesne težine i može se opisati alometrijskom funkcijom, sa prosjekom od 113 l za ispitanika sa tjelesnom težinom od 82,8 kg.

Biotransformacija i eliminacija

Kod odraslih približno 2/3 unijete doze rivaroksabana podleže metaboličkoj razgradnji, a zatim se polovina nastalih metabolita eliminiše putem bubrega, a polovina fecesom. Preostala 1/3 unijete doze lijeka izlučuje se direktno putem bubrega, u neizmenjenom aktivnom obliku koji se može naći u urinu, pretežno kao posljedica aktivne renalne sekrecije.

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

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

*Pedijatrijska populacija*

Nisu dostupni podaci o metabolizmu specifični za djecu. Nisu dostupni podaci o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana kod djece. Klirens procijenjen putem populacionog farmakokinetičkog modela kod djece (uzrast od 0 do manje od 18 godina) nakon oralne primjene rivaroksabana zavisi od tjelesne težine i može se opisati alometrijskom funkcijom, sa prosjekom od 8 l/h za ispitanika sa tjelesnom težinom od 82,8 kg. Srednje geometrijske vrijednosti poluvremena raspodjele (tR1/2R) procijenjene putem populacionog farmakokinetičkog modela opadaju sa smanjenjem starosti i kretale su se od 4,2 sata kod adolescenata do približno 3 sata kod djece uzrasta od 2 do 12 godina, do 1,9 i 1,6 sati kod djece uzrasta od 6 mjeseci do manje od 2 godine, odnosno manje od 6 mjeseci.

Posebne grupe pacijenata

*Pol*

Kod odraslih, nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola. Istraživačka analiza nije otkrila značajne razlike u izloženosti rivaroksabanu između muške i ženske djece.

*Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata, koncentracije u plazmi su veće nego kod mlađih, sa prosječnim PIK vrijednostima koje su povećane približno 1,5 puta, prije svega zbog smanjenja (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa. Nije potrebno bilo kakvo prilagođavanje doze.

*Različite kategorije prema tjelesnoj masi*

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

Kod djece, rivaroksaban se dozira na osnovu tjelesne težine. Istraživačka analiza nije otkrila relevantan uticaj pothranjenosti ili gojaznosti na izloženost rivaroksabanu kod djece.

*Etničke razlike*

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

Istraživačka analiza nije otkrila relevantne međurasne razlike u izloženosti rivaroksabanu između japanske, kineske ili azijske djecom izvan Japana i Kine u poređenju sa odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

*Oštećenje funkcije jetre*

Odrasli pacijenti sa cirozom i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovana kao Child Pugh A) ispolјavaju male razlike u farmakokinetici rivaroksabana (u prosjeku, porast vrijednosti PIK rivaroksabana 1,2 puta), što je skoro uporedivo sa vrijednostima za odgovarajuće zdrave ispitanike u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa cirozom sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovana kao Child Pugh B), srednja vrijednost PIK-a rivaroksabana značajno je bila povećana, 2,3 puta u poređenju sa vrijednostima kod zdravih ispitanika. PIK slobodne frakcije lijeka bio je veći 2,6 puta. Kod ovih pacijenata, bila je smanjena i renalna eliminacija rivaroksabana, slično kao kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 2,6 kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima; produženje PT je slično povećano za faktor 2,1. Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre bili su osjetlјiviji na dejstvo rivaroksabana, što je imalo za posljedicu strmiji PK/PD odnos između koncentracije i PT.

Rivaroksaban je kontraindikovan kod pacijenata sa obolјenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uklјučujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh skorom B i C (pogledati dio 4.3).

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu sa oštećenjem funkcije jetre.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Izloženost rivaroksabanu kod odraslih rasla je u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, koja je procjenjena 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 farmakodinamskog odgovora bio je više izražen. Kod osoba sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa bila je povećana za faktor 1,5; 1,9 i 2,0, redom, u poređenju sa zdravim ispitanicima; produžavanje PT bilo je povećano u sličnoj meri, za faktor 1,3; 2,2 i 2,4. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Ne očekuje se da se rivaroksaban gubi pri dijalizi zbog toga što se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme.

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 do 29 ml/min (pogledati dio 4.4).

Nisu dostupni klinički podaci za djecu uzrastа od godinu dana ili starije sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (stopa glomerularne filtracije < 50 ml/min/1.73 m2).

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno za terapiju akutne duboke venske tromboze geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2-4 sata i oko 24 sata nakon primjene doze (grubo predstavlјajući maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) bila je 215 (22-535), odnosno 32 (6-239) mikrograma/l.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnim VTE koji primaju rivaroksaban prilagođen tjelesnoj težini, što dovodi do izloženosti slične onoj kod odraslih pacijenata sa DVT koji primaju dozu od 20 mg jednom dnevno, geometrijske srednje vrijednosti koncentracije (interval od 90%) u intervalima uzorkovanja približno predstavljaju maksimalne i minimalne vrijednosti koncentracije tokom intervala doziranja sumirani su u tabeli 13.

**Tabela 13: Sažetak statističkih podataka (geometrijska srednja vrijednost (90% interval)) koncentracija (μg/l) rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže prema režimu doziranja i uzrasta**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Vremenski interval** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Jednom dnevno** | **N** | **12 -**  **< 18 godina** | **N** | **6 -< 12 godina** |  |  |  |  |
| 2.5-4h nakon doziranja | 171 | 241.5  (105-484) | 24 | 229.7  (91.5-777) |  |  |  |  |
| 20-24h nakon doziranje | 151 | 20.6  (5.69-66.5) | 24 | 15.9  (3.42-45.5) |  |  |  |  |
| **Dva puta dnevno** | **N** | **6 -< 12 godina** | **N** | **2 -< 6 godina** | **N** | **0.5 -< 2 godina** |  |  |
| 2.5-4h nakon doziranje | 36 | 145.4  (46.0-343) | 38 | 171.8  (70.7-438) | 2 | Nije proračunato |  |  |
| 10-16h nakon doziranje | 33 | 26.0  (7.99-94.9) | 37 | 22.2  (0.25-127) | 3 | 10.7  (Nije proračunato- Nije proračunato.) |  |  |
| **Tru puta dnevno** | **N** | **2 -< 6 godina** | **N** | **Rođenje -**  **< 2 godine** | **N** | **0.5 -< 2 years** | **N** | **Rođenje -**  **< 6 mjeseci** |
| 0.5-3h nakon doziranje | 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 post | 3 | 33.2  (18.7-99.7) | 23 | 18.7  (10.1-36.5) | 12 | 21.4  (10.5-65.6) | 11 | 16.1  (1.03-33.6) |

Vrijednosti ispod donje granice kvantifikacije (engl., lower limit of quantification, LLOQ) zamijenjene su vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 μg/l).

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike lijeka

Ispitivan je odnos farmakokinetike i farmakodinamike lijeka (PK/PD) između koncentracija rivaroksabana u plazmi i nekih cilјnih 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 najbolјe se opisuje Emax modelom. U principu, za PT, vrijednosti bolјe opisuje linearni model (engl. *linear intercept model*). Nagib značajno varira u zavisnosti od toga koji je PT reagens u pitanju. Kada je korišćen Neoplastin PT, početna PT vrijednost bila je oko 13 s, a nagib je bio oko 3-4 s/(100 mikrogram/l). Rezultati PK/PD analize u studijama II i III faze bili su u skladu sa podacima dobijenim na zdravim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost nisu ustanovlјene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemskih embolija kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom kod djece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod lјudi.

Efekti dobijeni u studijama toksičnosti ponovlјenih doza uglavnom su rezultat povećane farmakodinamske aktivnosti rivaroksabana. Kod pacova, primjećeno je povećanje koncentracije IgG i IgA u plazmi sa klinički značajnim vrijednostima ekspozicije.

Kod pacova nije primijećen uticaj na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki. Studije na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost koja je rezultat farmakološkog mehanizma dejstva rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Embrio-fetalna toksičnost (gubitak poslije implantacije, usporena/uznapredovala osifikacija, multiple svetle mrlјe 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 preživlјavanja okota u dozama koje su bile toksične za majke.

Rivaroksaban je testiran na mladim pacovima u trajanju od 3 mjeseca, počev od postnatalnog 4. dana pokazujući porast periinsularnog krvarenja koji nije povezan sa dozom. Nisu primjećeni dokazi o toksičnosti, specifičnim za ciljni organ.

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete

Natrijum–laurilsulfat;

Laktoza;

Poloksamer 188;

Celuloza, mikrokristalna;

Kroskarmeloza-natrijum;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film obloga tablete

Hipromeloza;

Titan dioksid (E171);

Makrogol 3350;

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenlјivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Rufixalo 15 mg film tablete:*

Unutrašnje pakovanje lijeka je Al-PVC/PE/PVdC blister koji sadrži 14 film tableta.

Spolјašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 film tableta) ili 3 blistera (ukupno 42 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

*Rufixalo 20 mg film tablete:*

Unutrašnje pakovanje lijeka je Al-PVC/PE/PVdC blister koji sadrži 14 film tableta.

Spolјašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lomljenje tableta

Rivaroksaban tablete se mogu slomiti i suspendovati u 50 ml vode i primjeniti putem nazogastrične sonde ili gastrične sonde za hranjenje nakon što se gastrična sonda postavi sa sigurnošću. Poslije aplikacije, sondu treba isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana zavisi od mjesta oslobađanja aktivne supstance, treba izbjegavati davanje rivaroksabana distalno od želuca, jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom, a time i smanjenoj izloženosti aktivne supstance. Enteralno hranjenje je potrebno odmah nakon primjene rivaroksaban tablete od 15 mg ili 20 mg.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

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

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Rufixalo 15 mg film tablete, 28 film tableta: 04-07.3-1-4732/21 od 08.12.2022.

Rufixalo 15 mg film tablete, 42 film tableta: 04-07.3-1-4734/21 od 08.12.2022.

Rufixalo 20 mg film tablete, 28 film tableta: 04-07.3-1-4733/21 od 08.12.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Decembar, 2022 g