**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. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Rufixalo, 10 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 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.

Svijetlo crvene, okrugle bikonveksne tablete, sa utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje vještačkog kuka ili koljena.

Liječenje duboke venske tomboze (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).

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

*Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje vještačkog kuka ili koljena*

Preporučena doza je 10 mg rivaroksabana peroralno jednom dnevno. Početna doza mora se uzeti 6 do 10 sati nakon hirurške intervencije pod uslovom da je postignuta hemostaza.

Trajanje liječenja zavisi od individualnog rizika pacijenta za nastanak venske tromboembolije, što je određeno vrstom ortopedske hirurške intervencije.

- Preporučeno trajanje liječenja kod pacijenata podvrgnutih velikoj hirurškoj intervenciji na kuku je 5 nedelјa.

- Preporučeno trajanje liječenja kod pacijenata podvrgnutih velikoj hirurškoj intervenciji na koljenu je 2 nedelјe.

Ako propusti dozu, pacijent mora odmah uzeti lijek, a zatim od sljedećeg dana nastaviti sa uzimanjem lijeka jednom dnevno kao i ranije.

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

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 ili 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)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Razdoblјe** | **Raspored doziranja** | **Ukupna dnevna doza** |
| Liječenje i prevencija ponavlјajuće  DVT i PE | Od 1. do 21. dana  Od 22. dana nadalјe | 15 mg dva puta dnevno  20 mg jednom dnevno | 30 mg  20 mg |
| Prevencija ponavlјajuće  DVT i PE | Nakon završetka  liječenja DVT ili PE u  trajanju od 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 doza 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.

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

Kod pacijenata koji se liječe zbog duboke venske tromboze, plućne embolije ili uzimaju lijekove za prevenciju ponovnog javlјanja, 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) će biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka Rivaroxaban Alkaloid. 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 mjeriti 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).

*Prevođenje sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lijekom Rufixalo*

Za 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 primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcionisanog heparina).

*Prevođenje sa terapije lijekom Rufixalo na terapiju parenteralnim antikoagulansima*

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba primjeniti u vrijeme kada bi bilo potrebno uzeti sljedeću dozu lijeka Rufixalo.

Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega*

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).

- Za prevenciju venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj intervenciji ugradnje vještačkog kuka ili koljena, kod pacijenata sa blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (pogledati dio 5.2).

- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavlјajuće duboke venske tromboze i plućne embolije, kod pacijenata sa blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje preporučene doze (pogledati dio 5.2).

Kod pacijenata sa umjereno (klirens kreatinina 30-49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega: 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 procijenjeni rizik od krvarenja prevazilazi rizik od ponavlјajuće duboke venske tromboze 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.

*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).

*Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Tjelesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Pol*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost rivaroksabana kod djece uzrasta 0 do 18 godina nisu ustanovlјene. Nema dostupnih podataka. Stoga se lijek Rufixalo ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Lijek Rufixalo je namijenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (pogledati dijelove 4.5 i 5.2).

*Lomljenje tableta*

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu, tableta lijeka Rufixalo može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno prije oralne primjene lijeka.

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

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetlјivost 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, prisustvo 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). Kod pacijenata koji primaju lijek Rufixalo zbog prevencije venske tromboembolije nakon elektivne hirurške intervencije ugradnje vještačkog kuka ili koljena, to se može sprovesti redovnim ljekarskim pregledima pacijenata, pažlјivim praćenjem drenaže hirurške rane, kao i povremenim mjerenjem hemoglobina. Pri svakom neobjašnjivom smanjenju vrijednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mesto 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).

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 umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) koji istovremeno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi (pogledati dio 4.5).

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 ponovno preuzimanje serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora ponovno preuzimanje 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 Rufixalo 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.

Hirurški zahvat zbog preloma kuka

Nisu sprovedena intervencijska klinička ispitivanja sa rivaroksabanom kod pacijenata podvrgnutih hirurškoj intervenciji zbog preloma kuka, kojima bi se procijenili efikasnost i bezbjednost lijeka.

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.

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 (pogledati dio 5.2).

Najmanje 18 sati mora proći od posljednje primjene rivaroksabana prije vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije primjene sljedeće doze rivaroksabana.

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

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije koje nisu elektivna hirurška intervencija ugradnje vještačkog kuka ili koljena

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lijekom Rufixalo 10 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 preosjetlјivosti 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**

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 mjeri 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 u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega. Efekat eritromicina je aditivan efektu oštećenja funkcije bubrega (pogledati dio 4.4).

Flukonazol (400 mg, jednom dnevno) koji umjereno inhibira CYP3A4, povećao je srednju PIK vrijednost rivaroksabana 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 vreme/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.

Nije primjećena klinički značajna interakcija sa hranom (pogledati dio 4.2).

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 mleko. 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 djelovanje poput sinkope (učestalost: povremena) i vrtoglavice (učestalost: česta) (pogledati dio 4.8). Pacijenti kod kojih se javlјaju ovog neželјenog djelovanja ne treba da upravlјaju vozilima ili rukuju mašinama.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost rivaroksabana je procijenjena u trinaest studija Faze III kod odraslih, u koje je uklјučeno 53103 pacijenata koji su primali rivaroksaban u dvije pedijatrijske studije faze II i jednoj predijatrijskoj studiji faze III, u kojoj je uključeno 412 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 odrasih i djece**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikacija** | **Broj pacijenata\*** | **Ukupna dnevna doza** | **Maksimalno trajanje terapije** |
| Prevencija venske tromboembolije  (VTE) kod odraslih pacijenata koji  se podvrgavaju elektivnoj  hirurškoj intervenciji zamjenu 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 rivaroksabana

Najčešće prijavlјena neželјena djelovanja kod pacijenata na terapiji rivaroksabanom su bila krvarenja (pogledati dio 4.4. i „Opis odabranih neželјenih djelovanja”) (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 zamjenu 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 procijenjeni 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 kod odrasli i pedijatrijskih pacijenata 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 prijavlјena kod odraslih pacijenata uklјučenih u studije Faze III ili tokom postmarketinškog praćenja\* i u dvije pedijatrijske studije Faze II i jednoj pedijatrijskoj studii Faze III**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 zamjenu 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 nije utvrđena novo neželјeno djelovanje, 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.

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**

Prijavlјeni su rijetki slučajevi predoziranja dozom do 600 mg bez komplikacija krvarenja ili drugih neželјenih djelovanja. Usljed ograničene resorpcije očekuje se efekat plafona bez dalјeg povećanja prosečne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.

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

Treba razmotriti mogućnost primjene aktivnog (medicinskog) uglјa u cilјu smanjenja resorpcije prekomerne 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 (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 pojedinaca 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 osoba 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 podleže 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 ekstrinzinčki (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 faktora 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 su podvrgnuti velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji, 5/95 percentila protrombinskog vremena (koristeći reagens Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog dejstva) rangirano je od 13 s do 25 s (početne vrijednosti prije intervencije bile su 12 s do 15 s).

U kliničkoj farmakološkoj studiji poništavanja farmakodinamike rivaroksabana kod zdravih odraslih ispitanika (n=22), procjenjivani su efekti pojedinačnih doza (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), PCC-a 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 celokupni efekat na reverziju promjena u stvaranju endogenog trombina, u odnosu na PCC sa 4 faktora (pogledati dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) i HepTest, takođe su dozno-zavisno produženi; međutim, ne preporučuje se da se oni koriste za procjenu farmakodinamskog efekta 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).

Klinička efikasnost i bezbjednost

*Prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji zamjenu kuka ili koljena*

Klinički program ispitivanja rivaroksabana dizajniran je tako da se pokaže efikasnost ovog lijeka u prevenciji venske tromboembolije (VTE), tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim intervencijama donjih ekstremiteta. Više od 9.500 pacijenata (7.050 sa ugradnjom vještačkog kuka i 2.531 sa ugradnjom vještačkog koljena) ispitivano je u randomizovanim kontrolisanim dvostruko-slijepim studijama III faze (RECORD program). Terapija rivaroksabanom 10 mg, jednom dnevno, prva doza primjenjena ne ranije od 6 sati poslije hirurške intervencije, poređena je sa terapijom enoksaparinom 40 mg, jednom dnevno, prva doza 12 sati prije hirurške intervencije.

U fazi III sve tri studije (vidjeti Tabelu 4), rivaroksaban je značajno smanjivao učestalost svih VTE događaja, ukupno (bilo koja venografski dokazana ili simptomatska DVT, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod) i učestalost glavnih VTE događaja (proksimalna DVT, PE bez smrtnog ishoda i smrtni ishod usljed VTE), kao unaprijed određenih primarnih i većih sekundarnih parametara efikasnosti. Osim toga, u sve tri studije, učestalost simptomatske VTE (simptomatska DVT, PE bez smrtnog ishoda, smrtni ishod usljed VTE) bila je manja kod pacijenata liječenih rivaroksabanom u poređenju sa pacijentima koji su dobijali enoksaparin.

Glavni parametar bezbjednosti, obilno krvarenje, bilo je slične učestalosti kod pacijenata koji su liječeni rivaroksabanom 10 mg u poređenju sa onima koji su dobijali enoksaparin 40 mg.

**Tabela 4: Rezultati ispitivanja efikasnosti i bezbjednosti u kliničkim studijama faze III**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **RECORD 1** | | | **RECORD 2** | | | **RECORD 3** | | |
| **Ispitivana populacija** | **4,541 pacijenata podvrgnutih ugradnji vještačkog kuka** | | | **2,509 pacijenata podvrgnutih ugradnji vještačkog kuka** | | | **2,531 pacijenata podvrgnutih ugradnji vještačkog koljena** | | |
| Terapijska doza i trajanje liječenja poslije intervencije | Rivaroksaban  10 mg jednom dnevno  35 ± 4 dana | Enoksaparin 40 mg jednom dnevno  35 ± 4 dana | p | Rivaroksaban  10 mg jednom dnevno  35 ± 4 dana | Enoksaparin  40 mg jednom dnevno  12 ± 2 dana | p | Rivaroksaban  10 mg jednom dnevno  12 ± 2 dana | Enoksaparin  40 mg jednom dnevno  12 ± 2 dana | p |
| Svi VTE događaji | 18 (1,1%) | 58 (3,7%) | <0,001 | 17 (2,0%) | 81 (9,3%) | <0,001 | 79 (9,6%) | 166 (18,9%) | < 0,001 |
| Veći VTE događaji | 4 (0,2%) | 33 (2,0%) | < 0,001 | 6 (0,6%) | 49 (5,1%) | < 0,001 | 9 (1,0%) | 24 (2,6%) | 0,01 |
| Simptomatska VTE | 6 (0,4%) | 11 (0,7%) |  | 3 (0,4%) | 15 (1,7%) |  | 8 (1,0%) | 24 (2,7%) |  |
| Obilna krvarenja | 6 (0,3%) | 2 (0,1%) |  | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) |  | 7 (0,6%) | 6 (0,5%) |  |

Analiza objedinjenih rezultata faza III studija potvrdila je rezultate dobijene u pojedinačnim studijama u odnosu na smanjenje svih VTE događaja, većih VTE događaja i simptomatskih VTE događaja sa rivaroksabanom 10 mg, jednom dnevno, u poređenju sa enoksaparinom 40 mg, jednom dnevno.

Kao dodatak RECORD programu faze III, nakon stavlјanja lijeka u promet, sprovedeno je neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte (XAMOS) kod 17413 pacijenata podvrgnutih velikoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji kuka ili koljena, da bi se rivaroksaban uporedio sa drugom farmakološkom tromboprofilaksom (standardna terapija) u uslovima stvarnog života. Simptomatska venska tromboembolija se pojavila kod 57 (0,6%) pacijenata u grupi liječenoj rivaroksabanom (n=8778) i 88 (1,0%) pacijenata u grupi na standardnoj terapiji (n=8635; hazard ratio (HR) 0,63; 95% CI 0,43-0,91); populacija u kojoj je ispitivana bezbjednost).

Obilno krvarenje pojavilo se kod 35 (0,4%) i 29 (0,3%) pacijenata u grupi na rivaroksabanu i standardnoj terapiji (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Stoga su rezultati bili u skladu sa rezultatima pivotalnih randomizovanih studija.

*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 DV 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 5), 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 prosječnog 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 5: 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 gdje 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 sledi 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 6) 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 r=0,275). INR vrijednosti su bile unutar terapijskog opsega prosečno 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 6: 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, a zatim 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 7).

**Tabela 7: 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, a zatim 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 zabeležila HR 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967) nominalna p vrijednost p=0,0244).

U Einstein Extension studiji (pogledati Tabelu 8), 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 8: 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 9) 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 9: 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 gdje se PE ne može isklјučiti | 2  (0,2%) | 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.

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slijepom procjenom mjera 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 (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Resorpcija

Rivaroksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (Cmax) koja se postiže 2-4 sata poslije unosa 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 mg i 10 mg. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jednom dnevno. U većim dozama, resorpcija rivaroksabana je ograničena brzinom rastvaranja tablete, smanjenom bioraspoloživošću i smanjenjem brzine resorpcije sa povećanjem doze. Ovo je više izraženo kada se lijek uzima natašte nego nakon obroka. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana je umjerena sa interindividualnom varijabilnošću između pojedinaca (CV%) u rasponu od 30% do 40%, osim na dan hirurške intervencije i narednog dana kada je varijabilnost izloženosti lijeku velika (70%).

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 crijeva. Izloženost je dalјe smanjena kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom dijelu tankog crijeva ili u početnom dijelu kolona. Zbog toga, primjenu rivaroksabana distalno od želuca, treba izbjegavati, jer to vodi smanjenoj resorpciji i izloženosti rivaroksabanu. Bioraspoloživost (preko vrijednosti PIK i Cmax) je uporediva za 20 mg rivaroksabana uzetog oralno kao usitnjena tableta pomiješana sa kašom od jabuke, ili suspendovanog u vodi i uzetog pomoću gastrične sonde, nakon čega je 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 primjeniti i na manje doze rivaroksabana.

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.

Biotransformacija i eliminacija

Približno 2/3 unijete doze rivaroksabana podliježe 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 neizmjenjenom 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 dijela 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*).

Neizmjenjeni 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.

Posebne grupe pacijenata

*Pol*

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između pacijenata muškog i ženskog pola.

*Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata, koncentracije u plazmi su veće nego kod mlađih, sa prosečnim 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*

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

*Etničke razlike*

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

Oštećenje funkcije jetre

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).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Farmakokinetički podaci kod pacijenata

Kod pacijenata koji primaju rivaroksaban u dozi od 10 mg jednom dnevno za prevenciju venske

tromboembolije 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 101 (7-273), odnosno 14 (4-51) mikrograma/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. Kod pacijenata, na početne vrijednosti faktora Xa i PT uticala je operacija koja je dovela do razlike u koncentracija- PT nagibu između dana nakon operacije i stanja ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost nisu ustanovlјene u indikaciji prevencije VTE kod djece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne 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 primjećen 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 svijetle mrlјe na jetri) i povećana učestalost uobičajenih malformacija, kao i promjene na placenti, zapažene su pri klinički značajnim koncentracijama lijeka u plazmi. U studijama prije- i postnatalnog razvoja na pacovima, primjećena je smanjena sposobnost preživlјavanja okota u dozama koje su bile toksične za majke.

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 trajanja**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje lijeka je Al-PVC/PE/PVdC blister koji sadrži 10 film tableta.

Spolјašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 10 film tableta) ili 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Svu neiskorišćenu 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 10 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 10 mg film tablete, 10 film tableta: 04-07.3-1-4730/21 od 08.12.2022.

Rufixalo 10 mg film tablete, 30 film tableta: 04-07.3-1-4731/21 od 08.12.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Decembar, 2022 g.