**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, 2,5 mg, film tablete

INN: rivaroksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 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 žute, okrugle bikonveksne tablete, sa utisnutom oznakom „2.5“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Rufixalo, primjenjen istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili sa ASK-om uz primjenu klopidogrela ili tiklopidina, je indikovan za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma sa povišenim srčanim biomarkerima (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijek Rufixalo, primjenjen istovremeno sa acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), je indikovan za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg dva puta na dan.

* Akutni koronarni sindrom

Pacijenti koji uzimaju lijek Rufixalo u dozi od 2,5 mg dva puta na dan takođe treba svakodnevno da uzimaju dozu od 75-100 mg ASK-e ili dnevnu dozu od 75-100 mg ASK-e uz dodatak doze od 75 mg klopidogrela na dan ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Terapiju treba redovno procjenjivati za svakog pojedinačnog pacijenta uzimajući u obzir rizik od ishemijskih događaja nasuprot rizika od krvarenja. O produženju terapije preko 12 mjeseci mora se donijeti odluka za svakog pacijenta pojedinačno jer je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno (pogledati dio 5.1).

Terapija lijekom Rufixalo mora da se započne što pre nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma (uklјučujući postupke revaskularizacije), a najranije 24 sata nakon hospitalizacije, u vrijeme kad bi se parenteralna antikoagulaciona terapija obično prekinula.

* Bolest koronarnih arterija/Bolest perifernih arterija

Pacijenti koji uzimaju lijek Rufixalo u dozi od 2,5 mg dva puta na dan, takođe trebaju uzimati ASK u dozi od 75-100 mg dnevno.

Dužinu trajanja terapije treba odrediti za svakog pojedinačnog pacijenta na osnovu redovnih procjena i treba uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja.

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili vaskularnom procedurom i potrebom za dvostrukom antitrombocitnom terapijom, treba razmotriti primjenu lijeka Rufixalo 2,5 mg dva puta dnevno u zavisnosti od tipa događaja ili procedure i antitrombocitne terapije. Bezbjednost i efikasnost primjene rivaroksabana 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK uz klopidogrel/tiklopidin ispitivana je samo kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (pogledati dio 4.1). Dvostruka antitrombocitna terapija nije ispitivana u kombinaciji sa rivaroksabanom 2,5 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa BKA/BPA (pogledati dijelove 4.4 i 5.1).

Ako se propusti doza, pacijent treba da nastavi sa doziranjem po uobičajenom rasporedu doziranja. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

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

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 mjeriti ranije od 24 sata nakon prethodne doze, ali pre sledeće 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 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 primijeniti 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 plazmatske koncentracije rivaroksabana 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).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30- 49 ml/min) (pogledati dio 5.2).

*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 B i C (pogledati dijelove 4.3 i 5.2).

*Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

Rizik od krvarenja se povećava sa godinama starosti (pogledati dio 4.4)

*Tjelesna masa*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

*Pol*

Nije potrebno prilagođavati dozu (pogledati dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

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

Način primjene

Lijek Rufixalo namjenjen je 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 pomiješa 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**

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, 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 većih intraspinalnih, odnosno intracerebralnih vaskularnih anomalija.

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).

Istovremena terapija akutnog koronarnog sindroma sa antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadom (engl. *transient ishaemic attack*, TIA) (pogledati dio 4.4).

Istovremena terapija BKA/BPA sa acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata sa prethodnim hemoragičnim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojim moždanim udarom u roku od mjesec dana (pogledati dio 4.4).

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**

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, efikasnost i bezbjednost rivaroksabana 2,5 mg su ispitivani u kombinaciji sa antitrombocitnim lijekovima kao što je acetilsalicilna kiselina sama ili acetilsalicilna kiselina u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom. Terapija u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lijekovima, npr. prasugrel ili tikagrelor, nije ispitivana i ne preporučuje se. Kod pacijenata sa visokim rizikom od ishemijskih događaja sa BKA/BPA, efikasnost i bezbjednost rivaroksabana 2,5 mg su ispitivani samo u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.

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 javlјali češće tokom dugotrajne terapije rivaroksabanom u poređenju sa pojedinačnom ili dualnom antitrombocitnom terapijom. 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 procjeni odgovarajućim.

Kako je detalјnije prikazano u nastavku teksta, više podgrupa pacijenata ima povećan rizik za pojavu krvarenja. Prema tome, upotrebu lijeka Rufixalo u kombinaciji sa dvostrukom antitrombocitnom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist tako da se preveniraju aterotrombotski događaji. Pored toga, ove pacijente treba pažlјivo pratiti na znakove i simptome komplikacija krvarenja i anemije nakon započinjanja terapije (pogledati dio 4.8).

Prilikom svakog neobjašnjivog smanjenja vrijednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako terapija rivaroksabanom ne zahtjeva rutinski monitoring izloženosti lijeku, određivanje koncentracije rivaroksabana kalibrisanom kvantitativnom metodom za anti-faktor Xa mogu biti od koristi u izuzetnim situacijama gdje znanje o izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkom odlučivanju, npr. kod predoziranja ili hitnih hirurških intervencija (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 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 i 5.1).

Pacijenti koji se liječe lijekom Rufixalo i acetilsalicilnom kiselinom ili lijekom Rufixalo i acetilsalicilnom kiselinom uz klopidogrel/tiklopidin, treba da primaju istovremenu terapiju NSAIL-ima samo ako je korist veća od rizika krvarenja.

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 crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks);

- vaskularna retinopatija;

- bronhiektazije ili prethodno pulmonarno krvarenje.

Treba ga koristiti sa oprezom kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenata sa BKA/BPA:

- ≥ 75 godina starosti ako se primjenjuje istovremeno samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa

acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom. Odnos korist-rizik liječenja treba redovno procjenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno;

- sa manjom tjelesnom masom (<60 kg) ako se primjenjuje istovremeno samo sa acetilsalicilnom

kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom;

- kod pacijenata sa BKA koji imaju tešku simptomatsku srčanu insuficijenciju. Podaci iz ispitivanja ukazuju na to da ovi pacijenti mogu imati manje koristi od liječenja rivaroksabanom (pogledati dio 5.1).

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-beta2-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 koji su prethodno imali moždani udar i/ili TIA

*Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom*

Lijek Rufixalo 2,5 mg je kontraindikovan za liječenje akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata koji su prethodno imali moždani udar ili TIA (pogledati dio 4.3). Ispitano je nekoliko pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su imali moždani udar ili TIA, ali ograničeni podaci o efikasnosti koji su dostupni pokazuju da ovi pacijenti nemaju koristi od terapije.

*Pacijenti sa BKA/BPA*

Pacijenti sa BKA/BPA koji su imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar, ili ishemijski, nelakunarni moždani udar u prethodnih mjesec dana nisu ispitivani (pogledati dio 4.3).

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 primijeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Prije neuraksijalne intervencije ljekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilјu tromboprofilakse. Nema kliničkog iskustva sa upotrebom rivaroksabana 2,5 mg samo sa acetilsalicilnom kiselinom ili sa acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa klopidogrelom ili tiklopidinom 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 (pogledati dio 5.2). Međutim, tačno vrijeme kada se postiže dovolјno slab antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato.

Treba prekinuti sa upotrebom inhibitora agregacije trombocita kao što se preporučuje u uputstvu proizvođača.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih procedura i hirurške intervencije

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lijekom Rufixalo 2,5 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 12 sati prije intervencije, što mora biti zasnovano na kliničkoj procjeni ljekara. Ako se kod pacijenta planira elektivni hirurški zahvat i antitrombocitni efekat nije poželјan, potrebno je prekinuti primjenu inhibitora agregacije trombocita u skladu sa uputstvima proizvođača.

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

Sa godinama starosti može biti povećan rizik od krvarenja (pogledati dijelove 5.1 i 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**

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 srednju 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-selijektina 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) odražavali su 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 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 sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavlјene 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 kod odraslih, u koje je uklјučeno 53103 pacijenata koji su primali rivaroksaban i 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 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 rivaroksaban

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 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 kod odraslih i pedijatrijaskih pacijenata tokom upotrebe rivaroksabana je prikazana u Tabeli 3 prema klasi sistema organa (MedDRA), kao i prema učestalosti.

Učestalosti su definisane na sledeći 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 imunskog 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,  epatitis (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 mjestu 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 nije 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, bledilo, 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 prosječne izloženosti u plazmi pri supraterapijskim dozama od 50 mg rivaroksabana ili većim.

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 (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 trombocite.

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 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 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 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.

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 vreme (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

Akutni koronarni sindrom

Klinički program za rivaroksaban dizajniran je da bi se pokazala efikasnost rivaroksabana u sprječavanju kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara kod ispitanika sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda sa povećanjem ST segmenta [engl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI], infarkt miokarda bez povećanja ST segmenta [engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 pacijenata bilo je nasumično raspodjelјeno u odnosu 1:1:1 u jednu od tri terapijske grupe: rivaroksaban 2,5 mg oralno dva puta na dan, 5 mg oralno dva puta na dan ili placebo dva puta na dan primjenjeni istovremeno samo sa ASK-om ili sa ASK-om uz dodatak tienopiridina (klopidogrel ili tiklopidin). Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom, mlađi od 55 godina, morali su imati dijabetes melitus ili prethodni infarkt miokarda. Medijana trajanja terapije iznosila je 13 mjeseci i ukupno trajanje terapije bilo je skoro 3 godine. 93,2% pacijenata istovremeno je primalo ASK uz dodatak tienopiridina, a 6,8% samo ASK. Među pacijentima koji su primali dvostruku antitrombocitnu terapiju, 98,8% primalo je klopidogrel, 0,9% primalo je tiklopidin, a 0,3% primalo je prasugrel. Pacijenti su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, uklјučujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula antikoagulantna terapija.

Oba režima primjene rivaroksabana, 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan, bila su djelotvorna u dalјnjem smanjivanju incidence kardiovaskularnih događaja u odnosu na standardnu antitrombocitnu terapiju. Režim doziranja od 2,5 mg dva puta na dan smanjio je smrtnost, a dokazi pokazuju da je manja doza imala manji rizik od krvarenja pa se stoga rivaroksaban od 2,5 mg dva puta na dan primjenjen istovremeno samo sa acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili sa ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina preporučuje za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma sa povećanim srčanim biomarkerima.

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Pozitivni efekat je rezultat smanjenja kardiovaskularne smrti i infarkt miokarda i javlјa se rano sa neprekidnim efektom tokom čitavog trajanja terapije (pogledati Tabelu 4 i Sliku 1). Prvi sekundarni ishod (smrt iz bilo kog razloga, infarkt miokarda ili moždani udar) takođe je bio značajno smanjen. Dodatna retrospektivna analiza pokazala je nominalno značajno smanjenje stope incidence tromboze stenta u poređenju sa placebom (pogledati Tabelu 4). Stope incidence glavnog ishoda bezbjednosti (nekoronarni arterijski bajpas graft (engl. *non-coronary artery bypass graf*t, CABG) TIMI veća krvarenja) bile su više kod pacijenata liječenih rivaroksabanom nego kod pacijenata koji su primali placebo (pogledati Tabelu 6). Međutim, stope incidencije bile su slične kod rivaroksabana i placeba za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenzije koja je zahtjevala liječenje intravenskim inotropnim sredstvima i hirurških zahvata zbog krvarenja koje ne prestaje.

U Tabeli 5 prikazani su rezultati efikasnosti kod pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Rezultati bezbjednosti u ovoj podgrupi pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bili su uporedivi sa ukupnim rezultatima bezbjednosti.

Pacijenti sa povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) koji prethodno nisu imali moždani udar/TIA činili su 80% populacije uklјučene u ispitivanje. Rezultati ove populacije pacijenata bili su takođe u skladu sa rezultatima ukupne efikasnosti i bezbjednosti primjene.

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti studije faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Populacija u studiji** | **Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom a)** | |
| **Primjenjena doza** | **Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=5,114**  **n (%)**  **Hazard Ratio (HR) (95% CI) p-vrijednost b)** | **Placebo**  **N=5,113**  **n (%)** |
| Kardiovaskularna smrt, IM ili moždani udar | 313 (6,1%)  0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020\* | 376 (7,4%) |
| Smrt iz bilo kog razloga, IM ili moždani udar | 320 (6,3%)  0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016\* | 386 (7,5%) |
| Kardiovaskularna smrt | 94 (1,8%)  0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002\*\* | 143 (2,8%) |
| Smrt iz bilo kog razloga | 103 (2,0%)  0,68 (0,53, 0,87) p = 0.002\*\* | 153 (3,0%) |
| IM | 205 (4,0%)  0,90 (0,.75, 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5%) |
| Moždani udar | 46 (0,9%)  1.13 (0,74, 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8%) |
| Tromboza stenta | 61 (1,2%)  0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033\*\* | 87 (1,7%) |

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planirane za liječenje (ukupna analiza pacijenata koji su planirani za liječenje za trombozu stenta)

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

\* statistički superiorno

\*\* nominalno značajno

**Tabela 5: Rezultati efikasnosti studije faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 kod pacijenata podvrgnutih PCI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studija u populaciji** | **Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom i podvrgnuti su PCI a)** | |
| **Primjenjena doza** | **Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=3114**  **n (%)**  **HR (95% CI) p-vrijednost b)** | **Placebo**  **N=3096**  **n (%)** |
| Kardiovaskularna smrt, IM ili moždani udar | 153 (4,9%)  0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572 | 165 (5,3%) |
| Kardiovaskularna smrt | 24 (0,8%)  0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013\*\* | 45 (1,5%) |
| Smrt iz bilo kog razloga | 31 (1,0%)  0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053 | 49 (1,6%) |
| IM | 115 (3,7%)  1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829 | 113 (3,6%) |
| Moždani udar | 27 (0,9%)  1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360 | 21 (0,7%) |
| Tromboza stenta | 47 (1,5%)  0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026\*\* | 71 (2,3%) |

a) modifikovana analiza grupe pacijenata planirane za liječenje (ukupna analiza pacijenata koji su planirani za liječenje za trombozu stenta)

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

\*\* nominalno značajno

**Tabela 6: Rezultati bezbjednosti studije faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studija u populaciji** | **Pacijenti koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom a)** | |
| **Primjenjena doza** | **Rivaroksaban 2.5 mg, dva puta dnevno, N=5,115**  **n (%)**  **HR (95% CI) p-vrijednost b)** | **Placebo**  **N=5,125**  **n(%)** |
| Ne-CABG TIMI veće krvarenje | 65 (1,3%)  3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001\* | 19 (0,4%) |
| Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom | 6 (0,1%)  0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2%) |
| Simptomatska intrakranijalna hemoragija | 14 (0,3%)  2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1%) |
| Hipotenzija koja zahtjeva terapiju intravenskim inotropnim agensima | 3 (0,1%) | 3 (0,1%) |
| Hiruška intervencija za zaustavlјanje krvarenja koje je u toku | 7 (0,1%) | 9 (0,2%) |
| Transfuzija 4 ili više jedinica krvi tokom perioda od 48 sati | 19 (0,4%) | 6 (0,1%) |

a) populacija za analizu bezbjednosti primjene terapije

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

\* statistički značajno

**Slika 1: Vrijeme proteklo do prve pojave primarnog ishoda efiksanosti (KV smrt, IM ili moždani udar)**

15

Rivaroksaban 2.5 mg dva puta dnevno

14 Placebo - - - - - - - -

**Kumulativna stopa događaja (%)**

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2 Hazard Ratio: 0.84

1 95% CI: (0.72, 0.97)

P-vrednost=0.020\*

0

0 90 180 270 360 450 540 630 720 810

Br. Pacijenata u riziku **Broj relativnih dana od randomizacije**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| rivaroksaban | 5114 | 4431 | 3943 | 3199 | 2609 | 2005 | 1425 | 878 | 415 | 89 |
| placebo | 5113 | 4437 | 3974 | 3253 | 2664 | 2059 | 1460 | 878 | 421 | 87 |

BKA/BPA

Faza III studije COMPASS (27395 pacijenata, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazala je efikasnost i bezbjednost rivaroksabana u prevenciji kompozitne kardiovaskularne smrtnosti, IM, moždanog udara kod pacijenata sa BKA ili simptomatskom BPA sa velikim rizikom od ishemijskih događaja. Pacijenti su praćeni tokom medijane od 23 mjeseca i najviše 3,9 godina.

Ispitanici bez kontinuirane potrebe za terapijom inhibitorom protonske pumpe bili su randomizovani u grupu koja je primala pantoprazol ili placebo. Svi pacijenti su zatim randomizovani u odnosu 1: 1: 1 u grupu koja je primala 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno i ASK 100 mg jednom dnevno, grupu koja je primala 5 mg rivaroksabana dva puta dnevno, ili grupu koja je primala samo ASK 100 mg jednom dnevno, i njima odgovarajuće grupe koje su dobijale placebo.

BKA pacijenti su imali bolest koja je zahvatila više arterija i/ili prethodni IM. Pacijenti starosti <65 godina morali su imati aterosklerozu koja zahvata najmanje dva vaskularna sloja ili imaju najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika.

BPA pacijenti su imali prethodne intervencije kao što su ugradnja bajpasa ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija ekstremiteta ili stopala zbog arterijske vaskularne bolesti ili intermitentne klaudikacije sa odnosom krvnog pritiska na članku/nadlaktici <0,9 i/ili značajnu stenozu perifernih arterija ili prethodnu revaskularizaciji karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije≥ 50%.

Kriterijumi za isklјučivanje su uklјučivali potrebu za dvostrukom antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom ili oralnom antikoagulantnom terapijom koja se ne zasniva na actilsalicilnoj kiselini i pacijente sa velikim rizikom od krvarenja ili srčanom insuficijencijom sa ejekcijskom frakcijom <30% ili klase III ili IV prema Nјujorškom udruženju za srce (engl. *New York Heart Association*), ili bilo kakvim ishemijskim, ne-lakunarnim moždanim udarom u roku od 1 mjeseca ili sa hemoragičnim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa 100 mg ASK jednom dnevno bio je superiorniji u odnosu na ASK u dozi od 100 mg u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM, moždanog udara (pogledati Tabelu 7 i Sliku 2).

Došlo je do značajnog povećanja primarnog bezbednosnog ishoda (događaji velikog krvarenja prema modifikovanim kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) kod pacijenata koji su primali 2,5 mg rivaroksabana dva puta dnevno u kombinaciji sa 100 mg ASK jednom dnevno u poređenju sa pacijentima koji su primali 100 mg ASK (pogledati Tabelu 8).

Za primarni ishod efikasnosti, uočena korist rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno poređena je sa ASK u dozi od 100 mg jednom dnevno je HR=0,89 (95% CI 0,7-1,1) kod pacijenata starosti ≥75 godina (učestalost: 6,3% u poređenju sa 7,0%) i HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) kod pacijenata starosti <75 godina (3,6% u poređenju sa 5,0%). Za veliko krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH, uočeno povećanje rizika je bilo HR= 2,12 (95% CI 1,5-3,0) kod pacijenata ≥75 godina (5,2% u poređenju sa 2,5%) i HR= 1,53 (95% CI 1,2-1,9) kod pacijenata <75 godina (2,6% u poređenju sa 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jednom dnevno kao dodatak liječenju ispitivanim antitrombotikom pacijentima bez kliničke potrebe za inhibitorima protonske pumpe nije pokazala korist u prevenciji događaja vezanih za gornji dio gastrointestinalnog trakta (tj. kombinacije krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, ulceracije gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta); stopa incidence događaja vezanih za gornji dio gastrointestinalnog trakta bila je 0,39/100 pacijent-godina u grupi koja je primala pantoprazol 40 mg jednom dnevno i 0,44/100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo jednom dnevno.

**Tabela 7: Rezultati efikasnosti faze III studije COMPASS**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studija u populaciji** | **Pacijenti sa BKA/BPA a)** | | | | | |
| **Terapijska doza** | **Rivaroksaban 2.5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 100 mg jednom dnevno**  **N=9152** | | **ASK 100 mg jednom dnevno**  **N=9126** | |  |  |
|  | **Pacijenti sa događajima** | **KM %** | **Pacijenti sa događajima** | **KM %** | **HR**  **(95% CI)** | **p-vrijednost b)** |
|  | | | | | | |
| Moždani udar, IM ili kardiovaskularna smrt | 379 (4,1%) | 5,20% | 496 (5,4%) | 7,17% | 0,76  (0,66; 0,86) | p = 0,00004\* |
| - moždani udar | 83 (0,9%) | 1,17% | 142 (1,6%) | 2.23% | 0,58  (0,44; 0,76) | p = 0,00006 |
| - IM | 178 (1,9%) | 2,46% | 205 (2,2%) | 2.94% | 0,86  (0,70; 1,05) | p = 0,14458 |
| - kardiovaskularna smrt | 160 (1,7%) | 2,19% | 203 (2,2%) | 2,88% | 0,78  (0,64; 0,96) | p = 0,02053 |
|  | | | | | | |
| Smrt iz bilo kog uzroka | 313 (3,4%) | 4,50% | 378 (4,1%) | 5,57% | 0,82  (0,71; 0,96) |  |
| Akutna ishemija ekstremiteta | 22 (0,2%) | 0,27% | 40 (0,4%) | 0,60% | 0,55  (0,32; 0,92) |

a) analiza grupe pacijenata planirane za liječenje, primarne analize

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

\* Smanjenje primarnog ishoda efikasnosti bilo je statistički superiorno.

CI: raspon pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meier-ova procjena rizika kumulativne incidencije izračunatog nakon 900 dana, IM: infarkt miokarda

**Tabela 8: Rezultati bezbjednosti studije faze III COMPASS**

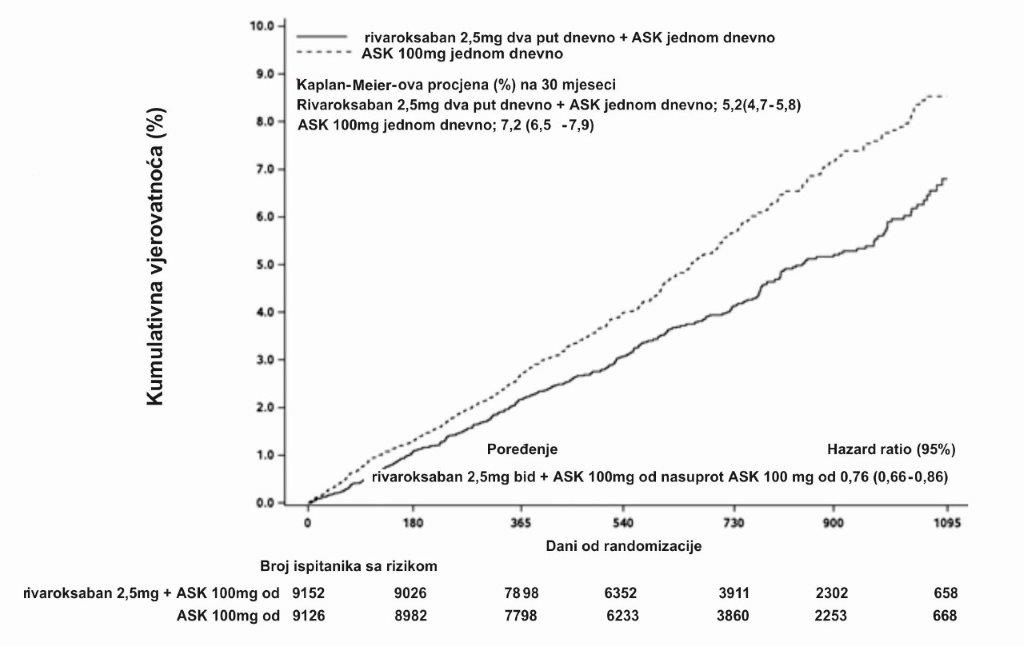
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studija u populaciji** | **Pacijenti sa BKA/BPA a)** | | |
| **Terapijska doza** | **Rivaroksaban 2.5 mg dva puta dnevno**  **u kombinaciji sa**  **ASK 100 mg jednom dnevno,**  **N=9152**  **n (kum. rizik %)** | **ASK 100 mg jednom dnevno**  **N=9126**  **n (kum. rizik %)** | **Hazard Ratio**  **(95 % CI)**  **p-vrijednost b)** |
| Veliko krvarenje prema modifikovanim kriterijumima ISTH-a | 288 (3,9%) | 170 (2,5%) | 1,70 (1,40; 2,05)  p < 0,00001 |
| - Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom | 15 (0,2%) | 10 (0,2%) | 1,49 (0,67; 3,33)  p = 0,32164 |
| - Simptomatsko krvarenje u kritičnom organu (bez smrtnog ishoda) | 63 (0,9%) | 49 (0,7%) | 1,28 (0,88; 1,86)  p = 0,19679 |
| - Krvarenje na mjestu hiruške intervencije koje je zahtjevalo dodatnu operaciju (bez smrtnog ishoda, nije u kritičnom organu) | 10 (0,1%) | 8 (0,1%) | 1,24 (0,49; 3,14)  p = 0,65119 |
| - Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, nije u kritičnom organu, ne zahtjeva dodatnu operaciju) | 208 (2,9%) | 109 (1,6%) | 1,91 (1,51; 2,41)  p < 0,00001 |
| - Sa noćenjem u bolnici | 172 (2,3%) | 90 (1,3%) | 1,91 (1,48; 2,46)  p < 0,00001 |
| - Bez noćenja u bolnici | 36 (0,5%) | 21 (0,3%) | 1,70 (0,99; 2,92)  p = 0,04983 |
| Veliko gastrointestinalno krvarenje | 140 (2,0%) | 65 (1,1%) | 2,15 (1,60; 2,89)  p < 0,00001 |
| Veliko intrakranijalno krvarenje | 28 (0,4%) | 24 (0,3%) | 1,16 (0,67; 2,00)  p = 0,59858 |

a) analiza grupe pacijenata planirane za liječenje, primarne analize

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

CI: raspon pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidencije (Kaplan-Meier-ova procjena) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

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

bid: dva puta na dan; od: jedanput na dan; CI: raspon pouzdanosti

Pacijenti sa BKA koji imaju srčanu insuficijenciju

COMMANDER HF ispitivanje uklјučilo je 5022 pacijenta sa srčanom insuficijencijom i značajnom bolešću koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčane insuficijencije, koji su randomizovani u jednu od dve grupe: rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupna medijana trajanja liječenja bila je 504 dana. Pacijenti su morali da imaju simptomatsku srčanu insuficijenciju najmanje 3 mjeseca i ejekcionu frakciju lijeve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ≤40% unutar jedne godine od uklјučenja. Medijana vrijednosti ejekcione frakcije na početku je bila 34% (interkvartilni raspon 28% - 38%), a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV, prema NYHA klasifikaciji.

Primarna analiza efikasnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata smrtnost iz bilo kog razloga, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između grupe koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan i grupe koja je primala placebo sa HR=0,94 (95% CI 0,84 - 1,05), p=0,270. Za smrtnost iz bilo kog uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 pacijent-godina; 11,41 naspram 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 - 1,10; p=0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 pacijent-godina (rivaroksaban naspram placebo) bila je 2,08 naspram 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08; p=0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 pacijent-godina bila je 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95; p=0,023). Glavni ishod bezbjednosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvata smrtonosna krvarenja ili krvarenja u kritični prostor sa mogućnosti trajnog invaliditeta) javio se kod 18 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dva puta na dan i kod 23 (0,9%) pacijenata u grupi koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43 - 1,49; p=0,484). Veliko krvarenje, prema kriterijima ISTH-a, statistički značajno je povećano u grupi sa rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 pacijentgodina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 - 2,39; p=0,003).

Kod pacijenata sa blagom i umjerenom srčanom insuficijencijom učinci liječenja za podgrupe iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz cjelokupne ispitivane populacije (pogledati dio BKA/BPA).

Pacijenti sa visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

U randomizovanom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzorisanom od strane ispitivača, sa slijepom procenom 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 prijevremeno 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%.

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 i rivaroksaban granula 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 dozno-proporcionalni farmakokinetički profil rivaroksabana, rezultati bioraspoloživosti iz ove studije se mogu primijeniti 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, pre 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 –a 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 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 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 2,5 mg dva puta dnevno za prevenciju aterotrombotskih događaja kod pacijenata sa AKS-om, geometrijska sredina koncentracije (90% interval predviđanja) 2 – 4 sata i oko 12 sati nakon primjene doze (što grubo predstavlјa maksimalnu i minimalnu koncentraciju tokom intervala doziranja) iznosila je 47 (13 – 123) i 9,2 (4,4 - 18) 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 E max 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 indikacijama akutni koronarni sindromi bolest koronarnih arterija (BKA)/bolest perifernih arterija (BPA) kod djece i adolescenta 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, karcinogenog 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 pre- 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 400;

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenlјivo.

**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 14 film tableta.

Spolјašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 56 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 nije potrebno odmah nakon primjene tableta od 2,5 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 2,5 mg film tablete, 56 film tableta: 04-07.3-1-4729/21 od 08.12.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Decembar, 2022 g