SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bevimlar 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 49 mg laktoze (u obliku hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetlo roze, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, približnog promjera 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4 za hemodinamički nestabilne bolesnike s plućnom embolijom).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena
Preporučena doza je 10 mg lijeka Bevimlar peroralno jedanput na dan. Početna doza mora se uzeti 6 do 10 sati nakon kirurškog zahvata pod uvjetom da je postignuta hemostaza.

Trajanje liječenja ovisi o individualnom riziku bolesnika za nastanak VTE-a, što je određeno vrstom ortopedskog kirurškog zahvata.
• Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 tjedana.
• Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na koljenu je 2 tjedna.

Ako propusti dozu, bolesnik mora odmah uzeti Bevimlar, a potom od idućeg dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao i ranije.

Liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije
Preporučena doza za inicijalno liječenje akutne duboke venske tromboze ili plućne embolije je 15 mg dvaput na dan kroz prva tri tjedna. Zatim se za nastavak liječenja i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije uzima 20 mg jedanput na dan.

Potrebno je razmotriti kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) u bolesnika s dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom provociranima glavnim prolaznim čimbenicima rizika (tj. nedavnim velikim kirurškim zahvatom ili traumom). Dulje je trajanje liječenja potrebno razmotriti u bolesnika s provociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom koje nisu povezane s glavnim prolaznim čimbenicima rizika, neprovociranom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom ili ponavljajućom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom u anamnezi.

Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajuće 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 jedanput na dan. U bolesnika u kojih se smatra da je rizik ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije visok, kao što su oni s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tijekom produljene prevencije s lijekom Bevimlar 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti lijek Bevimlar u dozi od 20 mg jedanput na dan.

Trajanje liječenja i odabir doze treba prilagoditi pojedinom bolesniku nakon pažljive procjene omjera koristi od liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

	Razdoblje	**Raspored doziranja**	**Ukupna dnevna doza**
Liječenje i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)	1.-21. dan	15 mg dvaput na dan	30 mg
	Od 22. dana nadalje	20 mg jedanput na dan	20 mg
Prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije	Nakon završetka najmanje 6 mjeseci liječenja zbog duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)	10 mg jedanput na dan ili 20 mg jedanput na dan	10 mg ili 20 mg

Kako bi se olakšao prelazak s 15 mg na 20 mg nakon 21. dana, dostupno je pakiranje lijeka Bevimlar za prva 4 tjedna za početak liječenja duboke venske tromboze/plućne embolije.

Ako propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), bolesnik mora uzeti lijek Bevimlar odmah kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Bevimlar u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti redovito uzimati 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u razdoblju uzimanja lijeka jedanput na dan, bolesnik mora uzeti lijek Bevimlar odmah i sljedeći dan nastaviti s uzimanjem doze jedanput na dan, kao što je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na lijek Bevimlar
U bolesnika koji se liječe zbog duboke venske tromboze, plućne embolije ili uzimaju lijekove za prevenciju ponovnog javljanja, mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Bevimlar kada je INR ≤ 2,5.

Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na lijek Bevimlar, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) lažno će se povećati nakon uzimanja lijeka Bevimlar. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka Bevimlar i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s lijeka Bevimlar na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Bevimlar na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju.

Mora se uzeti u obzir da lijek Bevimlar može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s lijeka Bevimlar na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude ≥ 2,0.
Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonista vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju lijek Bevimlar i antagonist vitamina K, INR se ne smije određivati ako je prošlo manje od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Bevimlar. Nakon što se lijek Bevimlar ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na lijek Bevimlar
U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena lijeka Bevimlar od 0 do 2 sata prije nego bi bila sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularni heparin) ili u vrijeme ukidanja kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

Prelazak bolesnika s lijeka Bevimlar na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Bevimlar.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 15 – 29 ml/min) upućuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povišene. Stoga se lijek Bevimlar u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Ne preporučuje se primjena lijeka u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

- Za prevenciju venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena, u bolesnika s blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije, u bolesnika s blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba preporučene doze (vidjeti dio 5.2).
  U bolesnika s umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 –29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega: bolesnike se mora liječiti dozom od 15 mg dvaput na dan prva 3 tjedna. Nakon toga, preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. Smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Kad je preporučena doza 10 mg jedanput na dan, nije potrebna prilagodba preporučene doze.

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

Starija populacija
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2)

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost rivaroksaban 10 mg tableta u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena lijeka Bevimlar 10 mg tablete ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene
Bevimlar je namijenjen za peroralnu primjenu.
Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Drobljenje tableta
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Bevimlar tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke, neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno.
Zdrobljena tableta može se dati i kroz želučanu sondu (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od velikog krvarenja. To može uključivati sadašnji ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne abnormalnosti krvnih žila.

Istodobno liječenje s bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kad se mijenja antikoagulacijska terapija (vidjeti dio 4.2) ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).

Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se kliničko praćenje u skladu s praksom tijekom uzimanja antikoagulansa.

Rizik od krvarenja
Kao i s drugim antikoagulansima, u bolesnika koji uzimaju lijek rivaroksaban mora se paziti na znakove krvarenja.
Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena rivaroksabana mora se prekinuti ako se pojavi teško krvarenje (vidjeti dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni.

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih bolesnika mora se pozorno pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji uzimaju lijek Bevimlar zbog prevencije venske tromboembolije nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena, to se može učiniti redovitim liječničkim pregledima bolesnika, pozornim praćenjem drenaže kirurške rane te povremenim mjerenjem hemoglobina. Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje razine rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. predoziranje ili hitna operacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) mogu se značajno povisiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min. Upotreba se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30 – 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi Bevimlar se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima
Primjena rivaroksabana se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Te djelatne tvari snažni su inhibitori CYP3A4 i P-gp-a i stoga mogu klinički značajno povećati koncentraciju rivaroksabana u plazmi (prosječno 2,6 puta) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ASK i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dio 4.5).

Ostali čimbenici rizika od krvarenja
Kao i s drugim antitromboticima, ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su bolesnici:
• s prirođenim ili stečenim poremećajima krvarenja
• s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
• s drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
• s vaskularnom retinopatijom
• s bronhiektazijama ili anamnezom plućnog krvarenja

Bolesnici s rakom
Bolesnici sa zloćudnim bolestima mogu istodobno imati povišen rizik i od krvarenja i od tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja potrebno je provesti zasebno za svakog bolesnika s aktivnom zloćudnom bolešću, a ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani s povišenim rizikom od krvarenja tijekom terapije rivaroksabanom.
U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima
Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da rivaroksaban osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje rivaroksabanom se ne preporučuje u tih bolesnika.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom
Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je

antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka
Nisu provedena intervencijska klinička ispitivanja s rivaroksabanom u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka, kojima bi se procijenila djelotvornost i sigurnost lijeka.

Hemodinamički nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici koji trebaju trombolizu ili plućnu embolektomiju
Rivaroksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju jer sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u tim kliničkim situacijama nisu potvrđene.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija
Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji mogu rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja može se povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili ponavljajućom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Uoči li se neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. U bolesnika koji primaju antikoagulanse ili će ih primati za tromboprofilaksu, liječnik mora prije neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak (vidjeti 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 iduće doze rivaroksabana.
Dogodi li se traumatska punkcija, primjena rivaroksabana mora se odgoditi za 24 sata.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata koji nije elektivna operacija zamjene kuka ili koljena
Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, rivaroksaban 10 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se postupak ne može odgoditi, potrebno je procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.
Primjena rivaroksabana mora se nastaviti čim prije nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija
S porastom dobi može biti povećan rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Dermatološke reakcije
Ozbiljne kožne reakcije povezane s primjenom rivaroksabana, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, DRESS (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) sindrom, prijavljene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Izgleda da su bolesnici pod najvišim rizikom od ovih reakcija na početku terapije: reakcije nastupaju u većini slučajeva unutar prvih tjedana liječenja. Potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa (npr. koji se širi, intenzivan je i/ili praćen stvaranjem mjehurića) ili na bilo koji drugi znak preosjetljivosti povezan s lezijama sluznice.

Pomoćne tvari
Bevimlar sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a
Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavirom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta / 2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta / 1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena rivaroksabana ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola, ili inhibitore HIV proteaza. Te su djelatne tvari snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da djelatne tvari koje snažno inhibiraju samo jedan od putova eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 bilo P-gp, u manjoj mjeri povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.
Na primjer, klaritromicin (500 mg dvaput na dan), koji se smatra jakim inhibitorom CYP3A4 i umjerenim inhibitorom P-gp-a, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,4 puta. Interakcija s klaritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

Eritromicin (500 mg triput na dan), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika.
U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg tri puta na dan) je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,8 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 2,0 puta i do povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina aditivan je onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol (400 mg jedanput na dan), koji se smatra umjerenim inhibitorom CYP3A4, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana 1,4 puta i srednje vrijednosti C_{max} 1,3 puta. Interakcija s flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

S obzirom na to da su dostupni klinički podaci s dronedaronom ograničeni, istodobna primjena s rivaroksabanom mora se izbjegavati.

Antikoagulansi
Nakon kombinirane primjene enoksaparina (40 mg u jednokratnoj dozi) i rivaroksabana (10 mg u jednokratnoj dozi) uočen je aditivni učinak na potiskivanje aktivnosti faktora Xa, bez ikakvih dodatnih učinaka na rezultate testova zgrušavanja (PV, aPTV). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana.
Zbog povećanog rizika od krvarenja, nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita
Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg ASK-a, nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije.
Klopidogrel (početna doza od 300 mg, potom doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg), ali je uočeno značajno produljenje vremena krvarenja u podskupini bolesnika, koje nije bilo u korelaciji s agregacijom trombocita, s razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni NSAIL-ima (uključujući ASK) i inhibitorima agregacije trombocita, jer ti lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

SSRI-jevi/SNRI-jevi
Kao i s drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja u bolesnika u slučaju istodobne primjene sa SSRI-jevima i SNRI-jevima zbog njihovog zabilježenog učinka na trombocite. Kad su se istodobno primjenjivali u kliničkom programu rivaroksabana, bile su opažene brojčano više stope većih i manjih klinički značajnih krvarenja u svim liječenim skupinama.

Varfarin
Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K, varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produljio je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne vrijednosti INR do 12), dok su učinci na aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i HepTest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtoga dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a kod C_{min} rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utječe na ovaj test u to vrijeme.

Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena rivaroksabana s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za oko 50 %, uz istodobno slabljenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena rivaroksabana s drugim jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjene koncentracije rivaroksabana u plazmi. Stoga se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 mora izbjegavati osim ako se bolesnika pažljivo ne promatra zbog mogućih znakova i simptoma tromboze.

Ostali istodobno primjenjivani lijekovi
Pri istodobnoj primjeni rivaroksabana s midazolamom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp-a), atorvastatinom (supstrat CYP3A4 i P-gp-a) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe) nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Rivaroksaban ne inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP-izoformi, poput CYP3A4.
Nisu uočene klinički značajne interakcije s hranom (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijski parametri
Uočen je utjecaj na parametre zgrušavanja (npr. na PV, aPTV, Heptest), kao što se i očekivalo s obzirom na način djelovanja rivaroksabana (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

Dojenje
Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u dojilja nisu ustanovljene. Podaci dobiveni u životinja indiciraju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. Stoga je lijek Bevimlar kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje lijeka.

Plodnost
Specifična ispitivanja s rivaroksabanom u ljudi radi procjene učinaka na plodnost nisu provedena. U ispitivanjima učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora, nisu uočeni učinci (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rivaroksaban malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) (vidjeti dio 4.8).
Bolesnici u kojih se jave te nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sigurnost rivaroksabana procjenjivana je u trinaest pivotalnih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

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

Tablica 1: Broj ispitivanih bolesnika, ukupna dnevna doza i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Indikacija	Broj bolesnika *	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevencija venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997	10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini radi postizanja izloženosti slične onoj opaženoj u odraslih liječenih zbog DVT-a primjenom 20 mg rivaroksabana jedanput na dan	12 mjeseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	7750	20 mg	41 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci

	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

* Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana
** Iz ispitivanja VOYAGER PAD

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

Tablica 2: Stope događaja krvarenja* i anemije u bolesnika izloženih rivaroksabanu u završenim kliničkim ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevencija VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8 % bolesnika	5,9 % bolesnika
Prevencija VTE u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	12,6 % bolesnika	2,1 % bolesnika
Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija njihovog ponovnog javljanja	23 % bolesnika	1,6 % bolesnika
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5 % bolesnika	4,6 % bolesnika
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	28 na 100 bolesnik-godina	2,5 na 100 bolesnik-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	22 na 100 bolesnik-godina	1,4 na 100 bolesnik-godina
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om /BPA-om	6,7 na 100 bolesnik-godina	0,15 na 100 bolesnik-godina**
	8,38 na 100 bolesnik-godina#	0,74 na 100 bolesnik-godina***#

* Prikupljeni su, zabilježeni i procijenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima rivaroksabana.
** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska jer je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja.
*** U prikupljanju prijava štetnih događaja primijenjen je selektivan pristup.
# Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava
Nuspojave prijavljene uz rivaroksaban u odraslih i pedijatrijskih bolesnika navedene su niže u tablici 3, prema klasifikaciji organskih sustava (prema MedDRA-i) i prema učestalosti.

Učestalosti su definirane kao:
vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita)[A], trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji živčanog sustava				
Omaglica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive)				
Srčani poremećaji				
	Tahikardija			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija, hematom				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa, hemoptiza			Eozinofilna pneumonija	
Poremećaji probavnog sustava				
Krvarenje iz desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), bolovi u gastrointestinalnom traktu i abdomenu, dispepsija, mučnina, konstipacija[A], proljev, povraćanje[A]	Suha usta			
Poremećaji jetre i žuči				
Povišene transaminaze	Oštećenje funkcije jetre, povišeni bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi[A], povišen GGT[A]	Žutica, povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istodobnog porasta ALT-a), kolestaza, hepatitis (uključujući		

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
		hepatocelularno oštećenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana sa primjenom antikoagulansa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Vrućica[A], periferni edem, smanjenje opće snage i energije (uključujući umor i asteniju)	Loše osjećanje (uključujući malaksalost)	Lokalizirani edemi[A]		
Pretrage				
	Povišeni LDH[A], povišena lipaza[A], povišena amilaza[A]			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane[A]		Vaskularna pseudoaneurizma[C]		

[A] uočeno kod prevencije VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

[B] uočeno kod liječenja duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencije ponovnog javljanja kao vrlo često kod žena < 55 godina

[C] uočeno kao manje često kod prevencije aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (nakon perkutane koronarne intervencije)

* U odabranim ispitivanjima faze III primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja. Nakon analize tih ispitivanja incidencija nuspojava nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova nuspojava

Opis odabranih nuspojava
Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) varirat će ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 „Zbrinjavanje krvarenja“). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje, te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima, kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.
Kod primjene rivaroksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajivanje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa. Stoga, pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulans potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pozorno promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Zbog ograničene apsorpcije vršni učinak bez daljnjeg povećanja prosječne izloženosti plazme očekuje se kod doza koje su veće od terapijskih, a to je 50 mg rivaroksabana ili više.
Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).
U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija.

Zbrinjavanje krvarenja
Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog agensa za poticanje zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa i titriranje ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da bi protaminsulfat ni vitamin K utjecali na antikoagulacijsku aktivnost rivaroksabana. Iskustvo s primjenom traneksamatne kiseline je ograničeno te nema iskustva s primjenom aminokaproatne kiseline i aprotinina u bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja
Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon peroralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite.

Farmakodinamički učinci
U ljudi je uočena o dozi ovisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi (r = 0,98), ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati.
Očitanja PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans. U bolesnika koji su podvrgnuti velikom ortopedskom kirurškom zahvatu, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2 – 4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u 5 % slučajeva bilo je manje od 13 s, a u 5 % slučajeva dulje od 25 s (početne vrijednosti prije kirurškog zahvata bile su 12 do 15 s).
U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih osoba (n=22), ocijenjeni su učinci pojedinačne doze (50 IU/kg) dva različita tipa koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktor II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktor II, VII, IX i X). PCC koji sadrži 3 faktora smanjio je srednju vrijednost PV-a, koristeći Neoplastin reagens, za otprilike 1,0 sekundu unutar 30 minuta u usporedbi sa smanjenjem od otprilike 3,5 sekunde zabilježeno PCC-om koji sadrži 4 faktora. Suprotno tome, PCC koji sadrži 3 faktora imao je veći i brži ukupni učinak na poništavanje promjena u endogenom stvaranju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti dio 4.9).
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno Heptestom također se produljuju ovisno o dozi, no ti se pokazatelji ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana. Tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost
Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena
Program kliničke primjene rivaroksabana bio je osmišljen tako da se dokaže djelotvornost rivaroksabana u prevenciji venske tromboembolije, tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i u prevenciji plućne embolije (PE) u bolesnika podvrgnutih velikim ortopedskim kirurškim zahvatima na donjim udovima. U fazu III kontroliranih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (program RECORD) uključeno je bilo više od 9500 bolesnika (7050 s totalnom artroplastikom kuka i 2531 s totalnom artroplastikom koljena).
Primjena rivaroksabana u dozi od 10 mg jedanput na dan, koja je počela najranije 6 sati nakon operacije, uspoređena je s primjenom enoksaparina u dozi od 40 mg jedanput na dan, koja je započela 12 sati prije operacije.

U sva tri ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 4), rivaroksaban je značajno smanjio ukupnu stopu venske tromboembolije (bilo venografski dokazana ili simptomatska duboka venska tromboza, plućna embolija bez smrtnog ishoda, te smrt) i teške venske tromboembolije (proksimalna duboka venska tromboza, plućna

embolija bez smrtnog ishoda, te smrt povezana s venskom tromboembolijom), kao i prethodno definiranih primarnih i glavnih sekundarnih ishoda djelotvornosti. Nadalje, u sva tri ispitivanja, stopa simptomatskih venskih tromboembolija (simptomatska duboka venska tromboza, plućna embolija bez smrtnog ishoda, smrt povezana s venskom tromboembolijom) bila je niža u bolesnika koji su uzimali rivaroksaban nego u onih koji su uzimali enoksaparin.

Glavni ishod sigurnosti, veliko krvarenje, pokazao je usporedivu stopu u bolesnika koji su uzimali rivaroksaban 10 mg s onom u bolesnika koji su uzimali enoksaparin 40 mg.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima faze III

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Populacija uključena u ispitivanje	**4541 bolesnik podvrgnut kirurškom zahvatu potpune zamjene kuka**			**2509 bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu potpune zamjene kuka**			**2531 bolesnik podvrgnut kirurškom zahvatu potpune zamjene koljena**		
Doza i trajanje liječenja nakon zahvata	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	p	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	p	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	p
Ukupni VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9, %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Teški VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Simptomatski VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Velika krvarenja	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0, %)	1 (0,1 %)		7(0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analiza objedinjenih rezultata ispitivanja faze III potvrdila je podatke dobivene pojedinačnim ispitivanjima, o smanjenju pojavnosti ukupne venske tromboembolije, teške venske tromboembolije i simptomatske venske tromboembolije pri uzimanju rivaroksabana 10 mg jedanput na dan u usporedbi s uzimanjem enoksaparina 40 mg jedanput na dan.

Kao dodatak RECORD programu faze III, nakon stavljanja lijeka na tržište, provedeno je neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte (XAMOS) u 17413 bolesnika podvrgnutih velikom ortopedskom kirurškom zahvatu kuka ili koljena, da bi se rivaroksaban usporedio s drugom farmakološkom tromboprofilaksom (standardna terapija) u uvjetima stvarnog života. Simptomatska venska tromboembolija pojavila se u 57 (0,6 %) bolesnika u skupini na rivaroksabanu (n=8778) i 88 (1,0 %) bolesnika u skupini na standardnoj terapiji (n=8635; HR 0,63; 95 % CI 0,43-0,91); sigurnosna populacija). Veliko krvarenje pojavilo se u 35 (0,4 %) i 29 (0,3 %) bolesnika u skupinama na rivaroksabanu i standardnoj terapiji (HR 1,10; 95 % CI 0,67-1,80). Stoga su rezultati bili u skladu s rezultatima pivotalnih randomiziranih ispitivanja.

Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije
Klinički program za rivaroksaban bio je osmišljen da se dokaže djelotvornost rivaroksabana u početnom i kontinuiranom liječenju akutne duboke venske tromboze i plućne embolije te prevenciji ponovnog javljanja. Ispitano je preko 12 800 bolesnika u četiri randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), te je dodatno provedena unaprijed definirana objedinjena analiza ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE. Ukupno kombinirano trajanje liječenja kroz sva ispitivanja bilo je do 21 mjesec.

U ispitivanju Einstein DVT ispitivano je liječenje duboke venske tromboze i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije (bolesnici sa simptomatskom plućnom embolijom nisu uključeni u ovo ispitivanje) na 3449 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.
Za prva 3 tjedna liječenja akutne duboke venske tromboze primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

U ispitivanju Einstein PE ispitivano je liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije na 4832 bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.
Za početno liječenje akutne plućne embolije primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan kroz tri tjedna, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

U oba ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE, režim komparativnog liječenja sadržavao je enoksaparin primjenjivan najmanje 5 dana u kombinaciji s liječenjem antagonistom vitamina K sve dok PV/INR nije bio u terapijskom rasponu (≥ 2,0). Liječenje je nastavljeno prilagođenom dozom antagonista vitamina K kako bi se vrijednosti PV/INR održale unutar terapijskog raspona od 2,0 do 3,0.

U ispitivanju Einstein Extension proučavana je prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u 1197 bolesnika s dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom. Liječenje je trajalo dodatnih 6 ili 12 mjeseci, u bolesnika koji su završili 6 do 12 mjeseci liječenja radi venske tromboembolije, ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača. Terapija rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan uspoređena je s placebom.

U ispitivanjima Einstein DVT, PE i Extension koristili su se isti unaprijed određeni primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti. Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je definiran kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze, plućne embolije bez smrtnog ishoda te smrtnih ishoda svih uzroka.

U ispitivanju Einstein Choice, ispitivana je prevencija plućne embolije sa smrtnim ishodom ili simptomatske ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije bez smrtnog ishoda u 3396 bolesnika s potvrđenom simptomatskom dubokom venskom trombozom i/ili plućnom embolijom koji su završili 6 do 12 mjeseci antikoagulacijskog liječenja. Bolesnici s indikacijom za kontinuiranom terapijski doziranom antikoagulacijom bili su isključeni iz ispitivanja. Liječenje je trajalo do 12 mjeseci ovisno o datumu randomizacije pojedinog bolesnika (medijan: 351 dan). Rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan i rivaroksaban od 10 mg jedanput na dan bili su uspoređeni sa 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan.
Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda.

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti tablicu 5) dokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti (p< 0,0001 (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,67 ((95 % CI: 0,47 – 0,95), nominalna p-vrijednost p=0,027) u korist rivaroksabana. INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 60,3 % vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 189 dana, te 55,4 % vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 3 mjeseca, 60,1 % u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 6 mjeseci i 62,8 % u vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0 – 3,0) u tercilima jednakih veličina i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije (P=0,932 za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,69 (95 % CI: 0,35 – 1,35).

Stope incidencije za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) kao i za sekundarni ishod sigurnosti (velika krvarenja) bile su slične u obje liječene skupine.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein DVT

Populacija uključena u ispitivanje	**3449 bolesnika sa simptomatskim akutnim DVT-om**	
Terapijska doza i trajanje liječenja	**Rivaroksaban [a)] 3, 6 ili 12 mjeseci N=1731**	**Enoksaparin/ antagonist vitamina K [b)] 3, 6 ili 12 mjeseci N=1718**
Simptomatski ponavljajući VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomatski ponavljajući PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomatski PE i DVT	1 (0,1 %)	0
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Veća ili klinički značajna manja krvarenja	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Velika krvarenja	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

[a)] Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

[b)] Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (superiornost)

U ispitivanju Einstein PE (vidjeti tablicu 6) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/ antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti (p= 0,0026 (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 1,123 (0,749 – 1,684)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), nominalna p vrijednost p=0,275). INR vrijednosti bile su unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 63 % vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 215 dana, te 57 % u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 3 mjeseca, 62 % u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 6 mjeseci i 65 % vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0 – 3,0) u tercilima jednakih veličina i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije (p=0,082 za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Stope incidencije za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) bile su nešto niže u skupini liječenoj rivaroksabanom (10,3 % (249/2412)) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/ antagonistom vitamina K (11,4 % (274/2405)). Incidencija sekundarnog ishoda sigurnosti (velika krvarenja) bila je niža u skupini liječenoj rivaroksabanom (1,1 % (26/2412) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/ antagonistom vitamina K (2,2 % (52/2405)) uz omjer hazarda od 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein PE

Populacija uključena u ispitivanje	**4832 bolesnika s akutnom simptomatskom plućnom embolijom**	
Terapijska doza i trajanje liječenja	**Rivaroksaban** [a] **3, 6 ili 12 mjeseci N=2419**	**Enoksaparin/ antagonist vitamina K** [b] **3, 6 ili 12 mjeseci N=2413**
Simptomatski ponavljajući VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatski ponavljajući PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatski PE i DVT	0	2 (< 0, %)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Veliko ili klinički značajno manje krvarenje	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Veliko krvarenje	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

[a] Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

[b] Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

* $p < 0,0026$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 1,123 (0,749 – 1,684)

Provedena je unaprijed definirana objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz objedinjene analize ispitivanja faze III Einstein DVT i Einstein PE

Populacija uključena u ispitivanje	**8281 bolesnik s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom**	
Terapijska doza i trajanje liječenja	**Rivaroksaban** [a] **3, 6 ili 12 mjeseci N=4150**	**Enoksaparin/ antagonist vitamina K** [b] **3, 6 ili 12 mjeseci N=4131**
Simptomatski ponavljajući VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatski ponavljajući PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatski PE i DVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Veliko ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veliko krvarenje	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

[a] Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan

[b] Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K

* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 1,75); omjer hazarda: 0,886 (0,661 – 1,186)

Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) objedinjene analize prijavljena je uz omjer hazarda od 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), nominalna p vrijednost p = 0,0244).

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti tablicu 8) rivaroksaban je bio superioran placebu kod primarnih i

sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (velika krvarenja) postojala je neznačajna brojčano viša stopa incidencija u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) pokazao je više stope u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u odnosu na placebo.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Extension

Populacija uključena u ispitivanje	**1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajuće VTE**	
Terapijska doza i trajanje liječenja	**Rivaroksaban [a)] 6 ili 12 mjeseci N=602**	**Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594**
Simptomatski ponavljajući VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomatski ponavljajući PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Velika krvarenja	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinički značajna manja krvarenja	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

* $p < 0,0001$ (superiornost), omjer hazarda: 0,185 (0,087 – 0,393)

U ispitivanju Einstein Choice (tablica 9) rivaroksaban 20 mg i 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (velika krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih rivaroksabanom 20 mg i 10 mg jedanput na dan u usporedbi s acetilsalicilatnom kiselinom od 100 mg.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Choice

Populacija uključena u ispitivanje	**3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće VTE**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan N=1107**	**Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan N=1127**	**Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan N=1131**
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

Velika krvarenja	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinički značajna manja krvarenja	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatski ponavljajući VTE ili veliko krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1 %)$^{+}$	17 (1,5 %)$^{++}$	53 (4,7 %)

* p< 0,001 (superiornost) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,34 (0,20 – 0,59)
** p< 0,001 (superiornost) Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14 – 0,47)
+ Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,44 (0,27 – 0,71), p=0,0009 (nominalni)
++ Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,32 (0,18 – 0,55), p< 0,0001 (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali ponavljajuću vensku tromboemboliju, veliko krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa velikog krvarenja bila je 0,7 %, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4 %, a smrtnosti svih uzroka 0,5 %. Bilo je razlika u početnim karakteristikama bolesnika, uključujući dob, rak i poremećaj funkcije bubrega. Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmjerene početne razlike, ali ostatni ometajući čimbenici (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za usporedbu rivaroksabana i standardne terapije bili su za veliko krvarenje 0,77 (95 % CI 0,40 – 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 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 u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40 000 bolesnika bez raka u anamnezi, iz četiri zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za liječenje i prevenciju DVT-a i PE-a. Stopa događaja na 100 bolesnik-godina za simptomatske/klinički uočljive VTE/tromboembolijske događaje koji su doveli do hospitalizacije kretala se u rasponu od 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) u Njemačkoj. Stope događaja na 100 bolesnik-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) za intrakranijalno krvarenje, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) za gastrointestinalno krvarenje, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) za urogenitalno krvarenje te 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) za ostala krvarenja.

Bolesnici s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom
U randomiziranom, multicentričnom otvorenom ispitivanju sponzoriranom od strane ispitivača, sa zaslijepljenom procjenom mjera ishoda, rivaroksaban je uspoređen s varfarinom u bolesnika s anamnezom tromboze kojima je dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom te imaju visok rizik od tromboembolijskih događaja (pozitivni na sva tri testa za antifosfolipidni sindrom: lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela). Ispitivanje je nakon uključivanja 120 bolesnika završeno prijevremeno zbog velikog broja događaja u skupini koja je primala rivaroksaban. Srednja vrijednost razdoblja praćenja iznosila je 569 dana. U skupinu koja je primala 20 mg rivaroksabana randomizirano je 59 ispitanika (15 mg u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min), a u skupinu koja je primala varfarin 61 bolesnik (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolijski događaji pojavili su se u 12 % bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala varfarin nije bilo prijavljenih događaja. U 4 bolesnika (7 %) iz skupine koja je primala rivaroksaban i 2 bolesnika (3 %) iz skupine koja je primala varfarin došlo je do velikog krvarenja.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabana u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja. (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2 – 4 sata nakon uzimanja tablete.

Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80 – 100 %) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{max} rivaroksabana pri dozama od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do doze od oko 15 mg jedanput na dan. Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povećanjem doze. To je izraženije natašte nego u sitom stanju. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV %) u rasponu od 30 % do 40 %, osim na dan kirurškog zahvata i dan kasnije, kada je varijabilnost u izloženosti lijeku velika (70 %).

Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabilježeno je smanjenje AUC za 29 % i C_{max} za 56 % u usporedbi s tabletom kad se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno smanjuje kad se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca budući da to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženosti rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete umiješane u kašu od jabuke ili suspendirane u vodi i primijenjene putem želučane sonde nakon čega je uslijedio tekući obrok, u usporedbi s cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati ovog ispitivanja bioraspoloživosti vjerojatno su primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

Distribucija
Stupanj vezanja na proteine plazme u ljudi je visok, oko 92 % do 95 %, pri čemu je glavna komponenta na koju se veže serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu V_{ss} iznosi oko 50 litara.

Biotransformacija i eliminacija
Oko 2/3 primijenjene doze rivaroksabana metabolički se razgradi, od čega se oko polovina eliminira putem bubrega, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno bubrezima u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.
Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izoformama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja *in vitro* pokazala su da je rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. *P-glycoprotein*) i BCRP-a (engl. *breast cancer resistance protein*).
Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenski primijenjene doze od 1 mg, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s poluvremenom od 5 do 9 sati kod mlađih pojedinaca, a 11 do 13 sati u starijih.

Posebne populacije
Spol
Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici između bolesnika i bolesnica.

Starija populacija
Stariji bolesnici su bili izloženi većim plazmatskim koncentracijama nego mlađi, pri čemu je srednja vrijednost AUC bila oko 1,5 puta veća, uglavnom zbog smanjenog (vidljivog) ukupnog i renalnog klirensa. Dozu ne treba prilagođavati.

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

Krajnosti u tjelesnoj težini (< 50 kg i > 120 kg) samo su malo utjecale na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25 %). Dozu ne treba prilagođavati.

Međurasne razlike
Nisu uočene klinički značajne međurasne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici rivaroksabana između bijelih, afroameričkih, latinoameričkih, japanskih i kineskih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s cirozom s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija A) uočene su samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana prosječno 1,2 puta), što je bilo približno usporedivo s vrijednostima u odgovarajuće zdrave kontrolne skupine. U bolesnika s cirozom s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija B) srednja vrijednost AUC rivaroksabana značajno se povećala, 2,3 puta u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca. AUC nevezanog rivaroksabana povećao se 2,6 puta. U tih se bolesnika smanjila i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, slično kao i u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega.
Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.
Inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se za faktor 2,6 u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. PV se slično produljio za faktor 2,1. Bolesnici s umjereno oštećenom funkcijom jetre bili su osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo većim nagibom krivulje odnosa PK/PD između koncentracije i PV-a.
Rivaroksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
Postojalo je povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, sudeći prema izmjerenim vrijednostima klirensa kreatinina. U osoba s blago (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min), umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) povećale su se, redom, 1,4, 1,5 i 1,6 puta. Odgovarajući porast farmakodinamičkih učinaka bio je izraženiji. U osoba s blago, umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se, redom, za faktor 1,5, 1,9 i 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Slično tome, PV se produljio, redom, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za bolesnike s klirensom kreatinina < 15 ml/min.
Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.
Ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetički podaci u bolesnika
U bolesnika koji primaju rivaroksaban u dozi od 10 mg jedanput na dan za prevenciju venske tromboembolije geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90 % interval predviđanja) 2 - 4 h i oko 24 h nakon doze (ugrubo predstavljajući maksimalnu i minimalnu koncentraciju tijekom intervala doziranja) bila je 101 (7 – 273), odnosno 14 (4 – 51) mikrograma/l.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos
Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između plazmatskih koncentracija rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5 – 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom E_{max}. Podaci za PV općenito se bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenim za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV-a koristio Neoplastin, početni PV iznosio je oko 13 s, a nagib pravca bio je oko 3 do 4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati analize PK/PD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika. U bolesnika je na početne vrijednosti faktora Xa i PV-a utjecao kirurški zahvat, što je rezultiralo razlikom u nagibu pravca koncentracija-PV između vrijednosti dobivenih dan nakon kirurškog zahvata i vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata u dobi do 18 godina u indikaciji primarne prevencije VTE-a nisu ustanovljene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Učinci primijećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze uglavnom su posljedica pojačanog farmakodinamičkog djelovanja rivaroksabana. U štakora su pri klinički relevantnim razinama izloženosti primijećene povišene razine IgG i IgA u plazmi.

U štakora nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost vezanu uz farmakološki način djelovanja rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Pri klinički relevantnim koncentracijama u plazmi primijećene su embrio-fetalna toksičnost (postimplantacijski gubitak, usporeno/ubrzano okoštavanje, višestruke svijetle mrlje u jetri), te povećana incidencija čestih malformacija, kao i promjene na posteljici. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora uočena je smanjena održivost potomstva pri dozama koje su bile toksične za gravidne ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
povidon
škrob, prethodno geliran
krospovidon
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Zdrobljene tablete
Zdrobljene tablete rivaroksabana stabilne su u vodi i kaši od jabuke do 4 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Aluminijski blisteri

Pakiranja od 5, 5x1, 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 98, 98x1, 100 i 100x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Drobljenje tableta
Tablete rivaroksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 50 ml vode te primijeniti kroz nazogastričnu sondu ili želučanu sondu nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je potrebno isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu oslobađanja djelatne tvari, potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom, a time i smanjenom izloženošću djelatnoj tvari. Neposredno nakon primjene tableta od 10 mg nije potrebna enteralna prehrana.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-127610997

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. listopada 2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. rujna 2023.