SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bevimlar 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 57 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)

Smeđe-crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, približnog promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dobi ≥ 75 godina, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake.

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).

Pedijatrijska populacija
Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina i tjelesne težine veće od 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih
Preporučena doza je 20 mg jedanput na dan, što je također i maksimalna preporučena doza.

Liječenje lijekom Bevimlar mora se nastaviti dugotrajno ako je korist prevencije moždanog udara i sistemske embolije veća od rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Ako propusti dozu, bolesnik mora odmah uzeti Bevimlar, a potom od idućega dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih
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 rivaroksabana 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.

Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata
Liječenje lijekom Bevimlar u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

Doza za djecu i adolescente izračunava se na temelju tjelesne težine.
- Tjelesna težina od 50 kg ili više:
  preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza.
- Tjelesna težina od 30 do 50 kg:

preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza.
- Za bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za rivaroksaban granule za oralnu suspenziju.

Potrebno je redovito pratiti tjelesnu težinu djeteta i revidirati dozu. Tako će se osigurati održavanje terapijske doze. Doza se smije prilagoditi samo na osnovu promjene tjelesne težine.

U djece i adolescenata potrebno je nastaviti liječenje najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produljiti do najviše 12 mjeseci kada je to klinički potrebno. Nema dostupnih podataka u djece u prilog smanjenju doze nakon 6 mjeseci liječenja. U svakog pojedinog bolesnika potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika kontinuirane terapije nakon 3 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od ponavljajuće tromboze naspram potencijalnog rizika od krvarenja.

Ako se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je prije moguće nakon što se to opazi, ali samo taj isti dan. Ako to nije moguće, potrebno je da bolesnik preskoči dozu i nastavi s uzimanjem sljedeće doze kako je propisano. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na lijek Bevimlar
- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije:
  Mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Bevimlar kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) ≤ 3,0.
- Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponovnog javljanja u odraslih i liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika:
  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 Bevimlar, vrijednosti 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 najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

<u>Pedijatrijski bolesnici</u>
Potrebno je da djeca, koja prelaze s lijeka Bevimlar na antagonist vitamina K, nastave uzimati Bevimlar još 48 sati nakon prve doze antagonista vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene potrebno je odrediti INR prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka Bevimlar. Savjetuje se nastaviti s istodobnom primjenom lijeka Bevimlar i antagonista vitamina K sve dok INR ne bude ≥ 2,0. Nakon što se prekine primjena lijeka Bevimlar, INR se može pouzdano odrediti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti prethodni tekst i dio 4.5).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na lijek Bevimlar
U odraslih i pedijatrijskih 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
Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Bevimlar i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Bevimlar.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli
Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) upućuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi u toj populaciji bolesnika 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).

U bolesnika s umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 –29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega primjenjuju se sljedeće preporuke doza:

- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

- Za liječenje duboke venske tromboze, liječenje plućne embolije i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije: bolesnike se mora liječiti dozom od 15 mg dvaput na dan prva 3 tjedna. Nakon toga, kada je preporučena doza 20 mg jedanput na dan, treba razmotriti smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan 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.

U bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
- Djeca i adolescenti s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): nije potrebna prilagodba doze, na temelju podataka u odraslih i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.2).
- Djeca i adolescenti s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2): Bevimlar se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

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).
Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

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

Tjelesna težina
Dozu u odraslih ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2)
U pedijatrijskih bolesnika doza se određuje na temelju tjelesne težine.

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji
Liječenje lijekom Bevimlar može početi ili biti nastavljeno u bolesnika u kojih može biti potrebna kardioverzija. Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima, liječenje lijekom Bevimlar treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije da bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Za sve bolesnike, prije kardioverzije mora se zatražiti potvrda da je bolesnik uzimao Bevimlar kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje u bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)
Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Bevimlar 15 mg jedanput na dan (ili Bevimlar 10 mg jedanput na dan za bolesnike s umjereno oštećenom funkcijom bubrega [klirens kreatinina 30- 49 ml/min]), dodatno uz inhibitor receptora P2Y12 tijekom najdulje 12 mjeseci u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija kojima je potrebna terapija peroralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Bevimlar u djece u dobi od 0 do <18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje primjena u djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama, osim liječenja VTE-a i prevencije ponavljajućeg VTE-a.

Način primjene

Odrasli
Bevimlar je namijenjen za peroralnu primjenu.
Tablete se moraju uzeti s hranom (vidjeti dio 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. Nakon primjene zdrobljenih Bevimlar filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.
Zdrobljena tableta može se dati i kroz želučanu sondu (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Djeca i adolescenti tjelesne težine veće od 50 kg
Bevimlar je namijenjen za peroralnu primjenu.
Bolesnika je potrebno savjetovati da tabletu proguta s tekućinom. Također ju je potrebno uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Tablete je potrebno uzimati u razmaku od približno 24 sata.

U slučaju da bolesnik odmah ispljune dozu ili povrati unutar 30 minuta nakon primanja doze, potrebno je dati novu dozu. Međutim, ako bolesnik povrati nakon što je od primanja doze prošlo više od 30 minuta, doza se ne smije ponovno primijeniti, a sljedeću dozu je potrebno uzeti prema rasporedu.

Tableta se ne smije prelomiti kako bi se pokušalo primijeniti dio doze iz tablete.

Drobljenje tableta
U bolesnika koji ne mogu progutati cijelu tabletu, potrebno je primijeniti rivaroksaban granule za oralnu suspenziju.
Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg, može ih se dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg zdrobi i pomiješa s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja i primijeni peroralno.
Zdrobljena tableta može se dati kroz nazogastričnu ili želučanu sondu za hranjenje (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 postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježničine moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničinoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

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 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). 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).

Pedijatrijska populacija
Postoje ograničeni podaci u djece s trombozom moždanih vena i venskih sinusa, koja imaju infekciju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 5.1). Rizik od krvarenja mora se pažljivo razmotriti prije i tijekom terapije rivaroksabanom.

Oštećenje funkcije bubrega
U odraslih 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).
Bevimlar se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Bevimlar se ne preporučuje u djece i adolescenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

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. Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu koja istodobno primaju sistemsko liječenje jakim inhibitorima i CYP

3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilatna kiselina 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.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (potpornice)
Klinički podaci dostupni su iz intervencijskog ispitivanja s glavnim ciljem ocjene sigurnosti primjene u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta. Podaci o djelotvornosti u ovoj populaciji su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Nisu dostupni podaci za takve bolesnike s moždanim udarom / tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u povijesti bolesti.

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. Nema kliničkog iskustva s primjenom 20 mg rivaroksabana u ovakvim situacijama.
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. Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato i potrebno ga je procijeniti u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka.
Za vađenje epiduralnog katetera i na temelju općih farmakokinetičkih karakteristika, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati u mlađih odraslih bolesnika te 26 sati u starijih bolesnika od posljednje primjene rivaroksabana (vidjeti dio 5.2). 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. Nema dostupnih podataka o vremenu kada se djeci smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji rivaroksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurških zahvata
Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, rivaroksaban 20 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 doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije poznato u kojem se opsegu događaju interakcije u pedijatrijskoj populaciji. Za pedijatrijsku populaciju potrebno je uzeti u obzir podatke o interakcijama dobivene kod odraslih, navedene u daljnjem tekstu kao i upozorenja u dijelu 4.4.

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 proteaze. 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.

<u>Antikoagulansi</u>
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).

<u>NSAIL/inhibitori agregacije trombocita</u>
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 acetilsalicilatne kiseline (ASK), 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).

<u>SSRI-jevi/SNRI-jevi</u>
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.

<u>Varfarin</u>

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.

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				

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	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 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	

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
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.

Pedijatrijska populacija
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a

Procjena sigurnosti primjene u djece i adolescenata temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz dva otvorena ispitivanja faze II i jednog faze III s aktivnom kontrolom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Nalazi u pogledu sigurnosti primjene između rivaroksabana i komparatora bili su uglavnom slični u različitim dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika. Ukupno je sigurnosni profil u 412 djece i adolescenata liječenih rivaroksabanom bio sličan onome opaženom u odrasle populacije i dosljedan u svim dobnim podskupinama, iako je ta procjena ograničena malim brojem bolesnika.
U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih bolesnika češće su bile prijavljene glavobolja (vrlo često, 16,7%), vrućica (vrlo često, 11,7%), epistaksa (vrlo često, 11,2%), povraćanje (vrlo često, 10,7%), tahikardija (često, 1,5%), povišenje bilirubina (često, 1,5%) i povišen konjugirani bilirubin (manje često, 0,7%). Kao i u odrasloj populaciji, menoragija je bila opažena u 6,6% (često) adolescentica nakon menarhe. Trombocitopenija, kakva je bila opažena u odrasloj populaciji nakon stavljanja lijeka u promet, bila je česta (4,6%) u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima. Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su uglavnom blage do umjerene težine.

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

U odraslih su 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“). Za djecu su dostupni ograničeni podaci. 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 u odraslih; međutim, nema dostupnih podataka o dozama koje su veće od terapijskih u djece.
Specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana dostupan je za odrasle, ali nije ustanovljen za djecu (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 u odraslih. Prema procjeni pomoću populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, poluvrijeme eliminacije u djece je kraće (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 odraslih i djece koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombiniranog 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 odraslih koji primaju rivaroksaban. Nema iskustva s primjenom ovih tvari u djece koja 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 dobivali rivaroksaban za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevenciju ponovnog javljanja, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 17 s, a u 5% slučajeva dulje od 32 s, a za 20 mg rivaroksabana uzetog jedanput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 15 s a u 5% slučajeva dulje od 30 s. Kod C_{min} (8-16 h nakon uzimanja tablete) protrombinsko vrijeme za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 24 s, a kod doze od 20 mg jedanput na dan (18-30 h nakon uzimanja tablete) u 5% slučajeva protrombinsko vrijeme bilo je manje od 13 s, a u 5% slučajeva dulje od 20 s.
U bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrija i koji rivaroksaban dobivaju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, trajanje PV-a (Neoplastin) 1-4 sati nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan u 5% slučajeva je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 40 s, a u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka na dan u 5% slučajeva je manje od 10 s, a u 5% slučajeva dulje od 50 s. U najnižoj točki (16-36 h nakon uzimanja tablete) trajanje PV je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 s u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka jedanput na dan je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 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 PCCa 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).

Pedijatrijska populacija
PV (neoplastin reagens), aPTV i anti-Xa test (s kalibriranim kvantitativnim testom) u djece pokazuju usku korelaciju s koncentracijama u plazmi. Korelacija između anti-Xa i koncentracija u plazmi je linearna, uz nagib pravca blizu 1. Mogu se javiti pojedinačna odstupanja prema višim ili nižim vrijednostima anti-Xa u odnosu na odgovarajuće koncentracije u plazmi. Nema potrebe za rutinskim praćenjem parametara koagulacije tijekom kliničkog liječenja rivaroksabanom. Međutim, ako je klinički indicirano, koncentracije rivaroksabana mogu se izmjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima u µg/l (za raspone opaženih koncentracija rivaroksabana u plazmi u djece vidjeti tablicu 13 u dijelu 5.2). Kad se anti-Xa test primjenjuje za kvantificiranje koncentracija rivaroksabana u plazmi u djece, mora se uzeti u obzir donja granica kvantifikacije. Nije ustanovljen prag za djelotvornost ili sigurnost primjene.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrija
Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija.
U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju ROCKET AF, 14 264 bolesnika dobilo je dozu od 20 mg lijeka rivaroksaban jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina 30- 49 ml/min) ili dozu varfarina titriranog na ciljni INR od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0). Medijan vremena liječenja iznosio je 19 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja iznosilo je najviše 41 mjesec.
34,9% bolesnika uzimalo je acetilsalicilatnu kiselinu, a 11,4% uzimalo je antiaritmike klase III uključujući amiodaron.

Rivaroksaban nije bio inferioran u odnosu na varfarin za primarni kompozitni ishod moždanog udara i sistemske embolije koja nije vezana uz središnji živčani sustav. Kod ispitanika uključenih prema protokolu ispitivanja moždani udar ili sistemska embolija dogodila se kod 188 bolesnika na rivaroksabanu (1,71% godišnje) i 241 s varfarinom (2,16% godišnje) (HR 0,79; 95% CI, 0,66–0,96; P< 0,001 za neinferiornost). Među svim nasumično odabranim bolesnicima koji su analizirani prema namjeri liječenja (ITT od engl. *Intention to treat*), primarni događaji dogodili su se u 269 bolesnika na rivaroksabanu (2,12% godišnje) i 306 s varfarinom (2,42% godišnje) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; P< 0,001 za neinferiornost; P=0,117 za superiornost). Rezultati za sekundarni ishod, hijerarhijski poredanih u analizama prema namjeri liječenja, prikazani su u tablici 4.
Među bolesnicima u skupini s varfarinom, INR vrijednosti bile su u terapijskom rasponu (2,0 do 3,0) – srednja vrijednost od 55% vremena (medijan, 58%; raspon među kvartilima, 43 do 71). Učinak rivaroksabana nije se razlikovao između razine centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) i kvartila jednakih veličina (P=0,74 za interakciju). Unutar najvišeg kvartila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin iznosio je 0,74 (95% CI, 0,49 do 1,12).

Stopa incidencije za glavni ishod sigurnosti (veća i manja klinički značajna krvarenja) bila je slična za obje skupine bolesnika (vidjeti tablicu 5).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

Populacija uključena u ispitivanje	**ITT analize djelotvornosti u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega)**	**Varfarin titriran do ciljnog INR-a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0)** **Stopa događaja (100 bolesnik-godina)**	**Omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost, test superiornosti**

	Stopa događaja (100 bolesnik-godina)		
Moždani udar i sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Moždani udar, sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav i smrt uzrokovana vaskularnim komplikacijama	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Moždani udar, sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav, smrt uzrokovana vaskularnim komplikacijama i infarkt miokarda	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Moždani udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarkt miokarda	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tablica 5: Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ROCKET AF

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega)** **Stopa događaja (100 bolesnik-godina)**	**Varfarin titriran do ciljnog INR-a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0)** **Stopa događaja (100 bolesnik-godina)**	**Omjer hazarda (95 % CI)** **p-vrijednost**
Veća i manja klinički značajna krvarenja	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Velika krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Smrtnost zbog krvarenja*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krvarenje iz kritičnog organa *	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakranijalno krvarenje*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Pad hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019

Transfuzija 2 ili više jedinica koncentrata eritrocita ili pune krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Manja klinički značajna krvarenja	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Smrtnost od svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

[a)] Sigurnosna populacija, na liječenju
* Nominalno značajno

Dodatno uz ispitivanje faze III ROCKET AF, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte s jednom skupinom (XANTUS), nakon stavljanja lijeka u promet, s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i veliko krvarenje. Bilo je uključeno 6704 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa središnjim živčanim sustavom (SŽS) u kliničkoj praksi. U ispitivanju XANTUS srednja vrijednost za $CHADS_2$ bila je 1,9 i HAS-BLED rezultat bio je 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za $CHADS_2$ rezultat bila 3,5 te srednja vrijednost za HAS-BLED rezultat 2,8. Veliko krvarenje javilo se u 2,1 na 100 bolesnik-godina. Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,2 na 100 bolesnik-godina, a intrakranijalno krvarenje u 0,4 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS zabilježeni su u 0,8 na 100 bolesnik-godina.
Ova opažanja u kliničkoj praksi u su skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 162 000 bolesnika iz četiri zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija. Stopa događaja na 100 bolesnik-godina za ishemijski moždani udar iznosila je 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Stope događaja na 100 bolesnik-godina za krvarenje koje je rezultiralo hospitalizacijom iznosile su 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) za intrakranijalno krvarenje, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) za gastrointestinalno krvarenje, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) za urogenitalno krvarenje te 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) za ostala krvarenja.

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji
U 1504 bolesnika (oni koji su prvi put na oralnom antikoagulansu i oni koji su prethodno liječeni oralnim antikoagulansom) s nevalvularnom fibrilacijom atrija u kojih je bila dogovorena kardioverzija, provedeno je prospektivno, randomizirano, otvoreno, multicentrično, eksploracijsko ispitivanje sa zaslijepljenom evaluacijom cilja (X-VERT), da bi se usporedili rivaroksaban i VKA s prilagođenom dozom (randomizirani 2:1) za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Korištene su strategije kardioverzije vođene transezofagealnim ehokardiogramom (s prethodnim liječenjem 1 – 5 dana) ili konvencionalne kardioverzije (s prethodnim liječenjem najmanje 3 tjedna). Primarni ishod djelotvornosti (moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS, infarkt miokarda (IM) i kardiovaskularna smrt) pojavio se u 5 (0,5%) bolesnika u skupini na rivaroksabanu (n=978), odnosno u 5 (1,0%) bolesnika u VKA skupini (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15- 1,73; modificirana ITT populacija). Glavni cilj ispitivanja sigurnosti (velika krvarenja) pojavio se u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) bolesnika na rivaroksabanu (n= 988), odnosno VKA (n= 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; sigurnosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje pokazalo je usporedive rezultate djelotvornosti i sigurnosti između skupina liječenih rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (potpornice)
Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (PIONEER AF – PCI) provedeno je u 2124 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su bili podvrgnuti PCI-u s postavljanjem stenta za primarnu aterosklerotsku bolest, kako bi se usporedila sigurnost primjene dva režima s rivaroksabanom i jednog režima s antagonistom vitamina K (VKA). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u ukupnom trajanju terapije 12 mjeseci. Bolesnici s moždanim udarom ili TIA-om u anamnezi su bili isključeni. Skupina 1 primala je 15 mg rivaroksabana jedanput na dan (10 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina 30 – 49 ml/min) uz P2Y12 inhibitor. Skupina 2 primala je 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan uz dvojnu antiagregacijsku terapiju, (tj. klopidogrel u dozi od 75 mg [ili drugi P2Y12 inhibitor] uz nisku dozu acetilsalicilatne kiseline [ASK]) tijekom 1, 6 ili 12 mjeseci nakon čega slijedi rivaroksaban u dozi od 15 mg (ili 10 mg za ispitanike s klirensom kreatinina 30-49 ml/min) jedanput na dan uz nisku dozu ASK-a. Skupina 3 primala je prilagođenu dozu antagonista vitamina K (VKA) uz dvojnu antiagregacijsku terapiju tijekom 1, 6 ili 12 mjeseci nakon čega

slijedi prilagođena doza antagonista vitamina K (VKA) uz nisku dozu ASK-a.

Primarni ishod sigurnosti, klinički značajna krvarenja, javila su se u 109 (15,7%) ispitanika u prvoj skupini , u 117 (16,6%) u drugoj skupini te u 167 (24,0%) ispitanika u trećoj skupini (prva skupina u odnosu na treću skupinu HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p< 0,001; druga skupina u odnosu na treću skupinu HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p< 0,001) . Sekundarni ishod (kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara) javio se u 41 (5,9%) ispitanika u prvoj skupini, u 36 (5,1%) u drugoj skupini te u 36 (5,2%) u trećoj skupini. Svaki od režima s rivaroksabanom pokazao je značajno smanjenje klinički značajnih krvarenja u usporedbi s VKA režimom u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su se podvrgnuli PCI-u s postavljanjem stenta.

Primarni cilj PIONEER AF – PCI ispitivanja bio je ocjena sigurnosti primjene. Podaci o djelotvornosti (uključujući tromboembolijske događaje) u ovoj populaciji su ograničeni.

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 6) 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 6: 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 7) 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 jednako velikim tercilima 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 7: 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 8).

Tablica 8: 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	72

	(1,0 %)	(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 9) 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 9: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Extension

Populacija uključena u ispitivanje	**1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajućeg VTE-a**	
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 (vidjeti tablicu 10) 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 10: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Choice

Populacija uključena u ispitivanje	**3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajućeg VTE-a**		
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 %)

Populacija uključena u ispitivanje	**3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajućeg VTE-a**		
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**
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2 %)	0 (0,0%)	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.

Pedijatrijska populacija
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika
U 6 otvorenih, multicentričnih pedijatrijskih ispitivanja ispitano je ukupno 727 djece s potvrđenim akutnim VTE-om, od kojih je 528 primilo rivaroksaban. Doziranje prilagođeno tjelesnoj težini bolesnika u dobi od

rođenja do manje od 18 godina rezultiralo je izloženošću rivaroksabanu koja je bila slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika s DVT-om liječenih rivaroksabanom u dozi od 20 mg jedanput na dan, kako je potvrđeno u ispitivanju faze III (vidjeti dio 5.2).

Ispitivanje faze III pod nazivom EINSTEIN Junior bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje kontrolirano aktivnim komparatorom u 500 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od rođenja do < 18 godina) s potvrđenim akutnim VTE-om.

Bilo je 276 djece u dobi od 12 do < 18 godina, 101 dijete u dobi od 6 do < 12 godina, 69 djece u dobi od 2 do < 6 godina i 54 djeteta u dobi < 2 godine.

Prvi VTE bio je kategoriziran ili kao VTE povezan s centralnim venskim kateterom (CVC-VTE; 90/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 37/165 bolesnika u skupini koja je primala komparator), tromboza moždanih vena i venskih sinusa (CVST, 74/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 43/165 bolesnika u skupini koja je primala komparator) ili kao svi drugi uključujući DVT i PE (ne-CVC-VTE, 171/335 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban, 85/165 bolesnika skupini koja je primala komparator). Najčešća manifestacija prve tromboze u djece u dobi od 12 do < 18 godina bio je ne-CVC-VTE, i to u 211 (76,4%) djece; u djece u dobi od 6 do < 12 godina i od 2 do < 6 godina to je bio CVST, i to u 48 (47,5%), odnosno 35 (50,7%) djece, a u djece u dobi od < 2 godine to je bio CVC-VTE, u njih 37 (68,5%). U grupi koja je primala rivaroksaban nije bilo djece < 6 mjeseci s CVST-om. 22 bolesnika s CVST-om imalo je infekcije središnjeg živčanog sustava (13 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban i 9 bolesnika u skupini koja je primala komparator).

VTE je bio izazvan trajnim, prolaznim ili i trajnim i prolaznim čimbenicima rizika u 438 (87,6%) djece.

Bolesnici su prvo liječeni terapijskim dozama nefrakcioniranog heparina (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularnog heparina (engl. *low-molecular-weight heparin*, LMWH) ili fondaparinuksa tijekom najmanje 5 dana i potom randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozama prilagođenima tjelesnoj težini ili skupinu koja je primala komparator (heparin, antagonist vitamina K) u glavnom razdoblju ispitivanog liječenja od 3 mjeseca (1 mjesec za djecu u dobi < 2 godine s CVC-VTE-om). Na kraju glavnog razdoblja ispitivanog liječenja ponovljena je dijagnostička slikovna pretraga, provedena na početku ispitivanja, ako je to bilo klinički moguće. Ispitivano se liječenje moglo zaustaviti u toj točki, ili se prema procjeni ispitivača moglo nastaviti do ukupno 12 mjeseci (za djecu u dobi < 2 godine s CVC-VTE-om do 3 mjeseca).

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatski ponavljajući VTE. Primarni ishod sigurnosti primjene bio je kompozitna mjera sastavljena od velikog i klinički značajnog manjeg krvarenja (engl. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Sve ishode djelotvornosti i sigurnosti primjene procijenilo je središnje neovisno povjerenstvo zaslijepljeno na dodijeljeno liječenje. Rezultati za djelotvornost i sigurnost primjene prikazani su u tablicama 11 i 12 u daljnjem tekstu.

Ponavljajući VTE u skupini koja je primala rivaroksaban dogodio se u 4 od 335 bolesnika, a u skupini koja je primala komparator u 5 od 165 bolesnika. Kompozitna mjera sastavljena od velikog krvarenja i CRNMB-a prijavljena je u 10 od 329 bolesnika (3%) liječenih rivaroksabanom, i u 3 od 162 bolesnika (1,9%) liječena komparatorom. Neto klinička korist (simptomatski ponavljajući VTE plus događaji velikog krvarenja) prijavljena je u skupini liječenoj rivaroksabanom u 4 od 335 bolesnika, i u skupini liječenoj komparatorom u 7 od 165 bolesnika. Normalizacija opterećenja trombima na ponovljenim slikovnim pretragama javila se u 128 od 335 bolesnika liječenih rivaroksabanom te u 43 od 165 bolesnika liječenih komparatorom. Ti su nalazi bili uglavnom slični u svim dobnim skupinama.
Bilo je 119 (36,2%) djece s bilo kojim krvarenjem nastalim tijekom liječenja u skupini koja je primala rivaroksaban i 45 (27,8%) djece u skupini koja je primala komparator.

Tablica 11: Rezultati za djelotvornost na kraju glavnog razdoblja liječenja

Događaj	**Rivaroksaban N=335***	**Komparator N=165***
Ponavljajući VTE (primarni ishod djelotvornosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)

Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE + asimptomatsko pogoršanje na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE + asimptomatsko pogoršanje + bez promjene na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalizacija na ponovljenoj slikovnoj pretrazi	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Kompozitna mjera: simptomatski ponavljajući VTE + veliko krvarenje (neto klinička korist)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Plućna embolija sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

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

Tablica 12: Rezultati za sigurnost primjene na kraju glavnog razdoblja liječenja

Događaj	**Rivaroksaban N=329***	**Komparator N=162***
Kompozitna mjera: veliko krvarenje + CRNMB (primarni ishod sigurnosti primjene)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Veliko krvarenje	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Bilo koje krvarenje nastalo tijekom liječenja	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

Profil djelotvornosti i sigurnosti primjene rivaroksabana u pedijatrijskoj populaciji s VTE-om bio je uvelike sličan onome u odrasloj populaciji s DVT-om/PE-om, međutim, omjer ispitanika s bilo kojim krvarenjem bio je viši u pedijatrijskoj populaciji s VTE-om, u usporedbi s odraslom populacijom s DVT-om/PE-om.

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
Sljedeće se informacije temelje na podacima dobivenim u odraslih.
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.

Zbog smanjenog opsega apsorpcije utvrđena je peroralna bioraspoloživost od 66% za tablete od 20 mg na prazan želudac. Kada se rivaroksaban tablete od 20 mg uzmu zajedno s hranom, primjećuje se povećanje srednje vrijednosti područja ispod krivulje za 39% u usporedbi s uzimanjem tablete na prazan želudac, što indicira gotovo potpunu apsorpciju i visoku peroralnu bioraspoloživost. Rivaroksaban tablete od 15 i 20 mg moraju se uzimati s hranom (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do 15 mg jedanput na dan na prazan želudac. Rivaroksaban tablete od 10 mg, 15 mg i 20 mg na pun želudac pokazuju proporcionalnost s dozom. Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povišenjem doze.
Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% to 40%.

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.

Pedijatrijska populacija
Djeca su primila rivaroksaban u tableti ili oralnoj suspenziji tijekom ili neposredno nakon dohrane ili uzimanja hrane te uz odgovarajuću količinu tekućine, kako bi se osiguralo pouzdano doziranje u djece. Kao i u odraslih, u djece se rivaroksaban brzo apsorbira nakon peroralne primjene u obliku tablete ili granula za oralnu suspenziju. Nije opažena nikakva razlika u brzini apsorpcije ili opsegu apsorpcije između formulacija u obliku tablete i granula za oralnu suspenziju. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene u djece, tako da nije poznata apsolutna bioraspoloživost rivaroksabana u djece. Pronađeno je smanjenje relativne bioraspoloživosti zbog povećanja doza (u mg/kg tjelesne težine), što upućuje na to da za više doze postoji ograničenje apsorpcije, čak i kad se uzimaju s hranom. Rivaroksaban 20 mg tablete potrebno je uzeti s dohranom ili hranom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija
Stupanj vezanja na proteine plazme u odraslih 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.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka specifičnih za djecu o vezanju rivaroksabana za proteine plazme specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena V_{ss} pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u djece (raspon dobi od 0 do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj težini i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosjek od 113 l za ispitanika tjelesne težine 82,8 kg.

Biotransformacija i eliminacija

U odraslih, 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.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifičnih za djecu. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena CL pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja u djece (raspon dobi od 0 do < 18 godina) nakon peroralne primjene rivaroksabana ovisi o tjelesnoj težini i može se opisati alometrijskom funkcijom, uz prosjek od 8 l/h za ispitanika tjelesne težine 82,8 kg. Geometrijske srednje vrijednosti poluvremena ($t_{1/2}$) dispozicije procijenjene pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja smanjuju se kako se smanjuje dob, i to u rasponu od 4,2 h u adolescenata do približno 3 h u djece u dobi od 2-12 godina, pa sve do 1,9 h i 1,6 h u djece u dobi od 0,5 do < 2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

Posebne populacije

Spol

U odraslih nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici između bolesnika i bolesnica. Eksplorativna analiza nije otkrila relevantne razlike u izloženosti rivaroksabanu između dječaka i djevojčica.

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

U odraslih su krajnosti u tjelesnoj težini (< 50 kg i > 120 kg) samo malo utjecale na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Dozu ne treba prilagođavati.
U djece se rivaroksaban dozira na temelju tjelesne težine. Eksplorativna analiza nije pokazala relevantan učinak pothranjenosti ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu u djece.

Međurasne razlike

U odraslih nisu uočene klinički značajne međurasne razlike u farmakokinetici ni u farmakodinamici rivaroksabana između bijelih, afroameričkih, latinoameričkih, japanskih i kineskih bolesnika.
Eksplorativna analiza nije pokazala relevantne međurasne razlike u izloženosti rivaroksabanu između japanske, kineske i azijske djece izvan Japana i Kine u usporedbi s odgovarajućom ukupnom pedijatrijskom populacijom.

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih 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).
Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega
U odraslih je postojalo 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).
Nema dostupnih kliničkih podataka u djece u dobi od 1 godine ili starije s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2).

Farmakokinetički podaci u bolesnika
U bolesnika koji primaju 20 mg rivaroksabana jedanput na dan za liječenje akutne duboke venske tromboze (DVT) geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90% interval predviđanja) 2-4 h i oko 24 h nakon doze bila je 215 (22-535) i 32 (6-239) mikrograma/l (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tijekom intervala doziranja).

U pedijatrijskih bolesnika s akutnim VTE-om koji su primali rivaroksaban u dozi prilagođenoj njihovoj tjelesnoj težini, koja je dovela do izloženosti slične onoj u odraslih bolesnika s DVT-om koji su primali dnevnu dozu od 20 mg jedanput na dan, geometrijske srednje vrijednosti koncentracije (90% interval) u vrijeme uzimanja uzoraka, koje približno predstavljaju najviše i najniže koncentracije tijekom intervala doziranja, sažeto su prikazane u tablici 13.

Tablica 13: Sažeto prikazane vrijednosti (geometrijska srednja vrijednost (90 % interval)) koncentracija (µg/l) rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže prema režimu doziranja i dobi

Vremenski razmaci								
o.d.	**N**	**12 - < 18 godina**	**N**	**6 – < 12 godina**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69 - 66,5)	24	15,9 (3,42 - 45,5)				
b.i.d.	**N**	**6 -< 12 godina**	**N**	**2- < 6 godina**	**N**	**0,5 -< 2 godine**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 - < 6 godina**	**N**	**rođenje - < 2 godine**	**N**	**0,5 - < 2 godine**	**N**	**rođenje -< 0,5 godine**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3	12	108,0

						(22,9-346)		(19,2-320)
7-8 h post	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = jedanput na dan, b.i.d. = dvaput na dan, t.i.d. = triput na dan, n.c. = nije izračunano, post = nakon doziranja
Vrijednosti niže od donje granice kvantifikacije (engl., *lower limit of quantification*, LLOQ) bile su zamijenjene vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 µg/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.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija.

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.

Rivaroksaban je ispitan na juvenilnim štakorima tretiranim od 4. postnatalnog dana u trajanju do 3 mjeseca, pokazujući povećanje krvarenja u periinzularnom području, koje nije ovisno o dozi. Nisu opaženi znakovi toksičnosti za neki određeni organ.

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 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 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 za hranjenje 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. Nakon primjene doze pripremljene od zdrobljenih tableta rivaroksabana od 15 mg ili 20 mg odmah mora uslijediti 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-670167233

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. rujna 2023.