

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Robarox 15 mg filmom obložene tablete

Robarox 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Robarox 15 mg filmom obložena tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Jedna Robarox 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 31,63 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 42,17 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Robarox 15 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete (promjera $6,1 \pm 0,2$ mm) koje s jedne strane imaju otisnuto "15".

Robarox 20 mg filmom obložene tablete

Smeđe-crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete (promjera $7,1 \pm 0,2$ mm) koje s jedne strane imaju otisnuto "20".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 DVT i PE u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4 za hemodinamički nestabilne bolesnike s plućnom embolijom).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih

Preporučena doza je 20 mg jedanput na dan, što je također i maksimalna preporučena doza.

Liječenje lijekom Robarox 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 Robarox, 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 rivaroksabanom 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Robarox 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	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

Ako propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), bolesnik mora uzeti Robarox odmah kako bi osigurao unos od 30 mg rivaroksabana 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 Robarox odmah i sljedeći dan nastaviti s uzimanjem doze jedanput na dan, kao što je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak bolesnika s antagonistima vitamina K (VKA) na Robarox

U bolesnika koji uzimaju lijekove za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Robarox kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. International Normalised Ratio, INR) $\leq 3,0$.

U bolesnika koji se liječe zbog duboke venske tromboze, plućne embolije ili uzimaju lijekove za prevenciju ponovnog javljanja, mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Robarox kada je INR $\leq 2,5$.

Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na Robarox, vrijednosti INR lažno će se povećati nakon uzimanja lijeka Robarox. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka Robarox i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s lijeka Robarox na antagoniste vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Robarox na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulan potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Robarox može pridonijeti povišenom INR-u.

U bolesnika koji prelaze s lijeka Robarox na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$.

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 Robarox 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 Robarox. Nakon što se Robarox ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na Robarox

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

Prelazak bolesnika s lijeka Robarox na parenteralne antikoagulanse

Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Robarox i dati prvu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Robarox.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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 Robarox u tih 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).

Oštećenje funkcije jetre

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

Starija populacija

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Spol

Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji

Liječenje lijekom Robarox 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 Robarox 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 Robarox 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 atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom od 15 mg rivaroksabana jedanput na dan (ili 10 mg rivaroksabana 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 atriya kojima je potrebna terapija peroralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Robarox 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, Robarox tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Robarox 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).

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 kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene 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 Robarox mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Robarox 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 menstrualno 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 pažljivo 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).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) mogu se značajno povisiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Robarox 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).

Robarox 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).

Robarox se ne preporučuje u djece i adolescenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m²), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

Interakcije s drugim lijekovima

Primjena lijeka Robarox 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.

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilna 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 lijekom Robarox 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 atriya 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 atriya 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

Robarox 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 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 koji će ih primati za tromboprofilaksu, liječnik mora prije neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik. Nema kliničkog iskustva s primjenom 15 mg ili 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.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurških zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Robarox 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, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.

Primjena lijeka Robarox 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.

Informacija o pomoćnim tvarima

Robarox 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

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (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 lijeka Robarox ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola, ili inhibitore HIV proteaza. Te su djelatne tvari snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

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

Eritromicin (500 mg triput na dan), koji umjerenom 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 aditivna je onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

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

Antikoagulansi

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (40 mg u jednokratnoj dozi) i rivaroksabana (10 mg u jednokratnoj dozi) uočen je aditivni učinak na potiskivanje aktivnosti faktora Xa, bez ikakvih dodatnih učinaka na rezultate testova zgrušavanja (PV, aPTV). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku

rivaroksabana. Zbog povećanog rizika od krvarenja, nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni bilo kojim drugim antikoagulansom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.

Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg acetilsalicilatne kiseline, 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 acetilsalicilatnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, jer ti lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

SSRI-jevi/SNRI-jevi

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

Varfarin

Prelazak bolesnika s antagonistom 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-a 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 midazolomom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp), 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-izoforni, 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, Robarox 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 Robarox 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. Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Robarox 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.

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

Indikacija	Broj bolesnika*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција 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
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	7750	20 mg	41 mjesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevencija aterotrombotičkih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18244	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

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% u bolesnika
Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija njihovog ponovnog javljanja	23% bolesnika	1,6% u bolesnika
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	28 na 100 bolesnik-godina	2,5 na 100 bolesnik-godina

Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	22 na 100 bolesnik godina	1,4 na 100 bolesnik-godina
Prevenција 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 Robarox 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 ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ 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*

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	Trombocitoza (uključujući povišeni broj trombocita) ^A , trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava				
	Alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem		Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	
Poremećaji živčanog sustava				
Omaglica, glavobolja	Cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa			
Poremećaji oka				
Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u				

Srčani poremećaji				
	Tahikardija			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija, hematoma				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa, hemoptiza				
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	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima ^A	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartiment 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
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 prijave 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, 72 gastrointestinalno krvarenje te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno 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. Stoga, pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulans potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo promatrati na komplikacije krvarenja ili druge nuspojave (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja“). Zbog ograničene apsorpcije vršni učinak bez daljnjeg povećanja prosječne izloženosti plazme očekuje se kod doza koje su veće od terapijskih, a to je 50 mg rivaroksabana ili više.

Dostupan je specifični agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).

U slučaju predoziranja rivaroksabanom može se razmotriti upotreba aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija.

Zbrinjavanje krvarenja

Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati. 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 povezanosti 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 zgrušavanja 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 osoba koje 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 ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmpresina 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, biorasploživ 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 atriya 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 PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktor II, VII, IX i X). PCC koji sadrži 3 faktora smanjio je srednju vrijednost PV-a, koristeći Neoplastin reagens, za otprilike 1,0 sekundu unutar 30 minuta u usporedbi sa smanjenjem od otprilike 3,5 sekunde zabilježeno PCC-om koji sadrži 4 faktora. Suprotno tome, PCC koji sadrži 3 faktora imao je veći i brži ukupni učinak na poništavanje promjena u endogenom stvaranju trombina nego PCC koji sadrži 4 faktora (vidjeti dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno Heptestom također se produljuju ovisno o dozi, no ti se pokazatelji ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana. Tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atrijske

Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. 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 atrijske		
	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, test superiornosti
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	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265

smrt uzrokovana vaskularnim komplikacijama			
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 atrijskom ^{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 6785 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 CHADS₂ i HAS-BLED rezultat bila je 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za CHADS₂ 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 su u skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

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 atriya 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 atriya koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta (potpornice)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (*PIONEER AF – PCI*) provedeno je u 2124 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya 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 dvojnju 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 dvojnju 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 atriya 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 ($\geq 2,0$). 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 neinferoran 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 simptomatskom akutnom dubokom venskom trombozom	
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%, 62% i 65% vremena kod skupina s planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 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 ($< 0,1\%$)
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 ispitivanja faze III Einstein Extension

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

- a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K
* $p < 0,0001$ (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 1,75);
omjer hazarda: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti Tablicu 9) rivaroksaban je bio superioran placebo 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 placebo. 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 ponavljajuće venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban ^{a)} 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
Simptomatski ponavljajući VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatski ponavljajući PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)

Simptomatski ponavljajući DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Velika krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna manja krvarenja	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

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

U ispitivanju Einstein Choice (Tablica 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 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 ponavljajuće venske tromboembolije		
	Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan N=1107	Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan N=1127	Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan N=1131
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0 (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) rivaroksabana 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) rivaroksabana 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.

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 je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabana u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju tromboembolijskih događaja. Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rivaroksabana svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2 – 4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{maks} rivaroksabana pri dozi 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 smanji kad se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca budući da to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i s time povezanom izloženosti rivaroksabanu.

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

Distribucija

Stupanj vezanja na proteine plazme u 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.

Biotransformacija i eliminacija

U odraslih, oko 2/3 primijenjene doze rivaroksabana metabolički se razgradi, od čega se oko polovina eliminira bubrezima, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno putem bubrega u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.

Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izofarmama. 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 mladih pojedinaca, a 11 do 13 sati u starijih.

Posebne populacije

Spol

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

Starija populacija

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

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

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

Međurasne razlike

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom s blago oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija A) uočene su samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (povećanje AUC rivaroksabana prosječno 1,2 puta), što je bilo približno usporedivo s vrijednostima u odgovarajuće zdrave kontrolne skupine. U bolesnika s cirozom s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadija B) srednja vrijednost AUC rivaroksabana značajno se povećala 2,3 puta u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca. AUC nevezanog rivaroksabana povećao se 2,6 puta. U tih se bolesnika smanjila i eliminacija rivaroksabana putem bubrega, slično kao i u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega.

Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se za faktor 2,6 u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. PV se slično produljio za faktor 2,1. Bolesnici s umjereno oštećenom funkcijom jetre bili su osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo većim nagibom krivulje odnosa PK/PD između koncentracije i PV-a.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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 u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika koji primaju 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).

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 korištenima za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV 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.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

- natrijev laurilsulfat (E487)
- laktoza hidrat
- celuloza, mikrokristalična (E460)
- karmelozanatrij, umrežena (E468)
- hipermeloza, tip 2910 (E464)
- magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica:

Robarox 15 mg filmom obložene tablete

- hipermeloza, tip 2910 (E464)
- titanijev dioksid (E171)
- laktoza hidrat

- makrogol, tip 4000 (E1521)
- triacetin (E1518)
- željezov oksid, crveni (E172)
- željezov oksid, crni (E172)

Robarox 20 mg filmom obložene tablete

- hipermeloza, tip 2910 (E464)
- titanijev dioksid (E171)
- laktoza hidrat
- makrogol, tip 4000 (E1521)
- triacetin (E1518)
- željezov oksid, žuti (E172)
- željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u prozirnim Al/PVC/PVDC blisterima, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Robarox tablete mogu se zdrobiti i primijeniti kroz želučanu sondu nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena. Zdrobljenu tabletu treba suspendirati u 50 ml vode putem želučane sonde nakon čega je treba isprati vodom. Nakon primjene zdrobljenih Robarox filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg treba odmah uslijediti enteralna prehrana.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

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

Robarox 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-577480424

Robarox 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-895697603

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. lipnja 2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/