PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 27,90 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetložute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL4“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rivaroxaban Accord, primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz klopidogrel ili tiklopidin, je indiciran za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Rivaroxaban Accord, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 2,5 mg dvaput na dan.

- *Akutni koronarni sindrom*

Bolesnici koji uzimaju Rivaroxaban Accord u dozi od 2,5 mg dvaput na dan također moraju svakodnevno uzimati dozu od 75-100 mg ASK-a ili dnevnu dozu od 75-100 mg ASK-a uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopidogrela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Liječenje treba redovito procjenjivati za svakog pojedinog bolesnika važući rizik od ishemijskih događaja nasuprot riziku od krvarenja. O produljenju liječenja preko 12 mjeseci mora se odlučiti za svakog bolesnika individualno jer je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Liječenje rivaroksabanom mora se započeti čim prije nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma (uključujući postupke revaskularizacije), a najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kad bi se parenteralna antikoagulacijska terapija obično prekinula.

- *BKA/BPA*

Bolesnici koji uzimaju Rivaroxaban Accord u dozi od 2,5 mg dvaput na dan također moraju svakodnevno uzimati ASK u dozi od 75-100 mg.

U bolesnika kojima je nedavno urađen zahvat revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurške ili endovaskularne, uključujući hibridne zahvate) zbog simptomatskog BPA-a liječenje se ne smije započeti dok se ne postigne hemostaza (vidjeti dio
5.1).

Trajanje liječenja u svakog pojedinog bolesnika treba odrediti na temelju redovitih kontrola, te je potrebno uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja naspram rizika od krvarenja.

- *Akutni koronarni sindrom, BKA/BPA*

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom
U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili zahvatom na krvnim žilama kojima je potrebna dvojna antitrombocitna terapija, nastavak primjene lijeka Rivaroxaban Accord u dozi od 2,5 mg dvaput na dan treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te antitrombocitnoj terapiji.

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s dvojnom antitrombocitnom terapijom ispitane su u bolesnika

- s nedavnim akutnim koronarnim sindromom u kombinaciji s ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina (vidjeti dio 4.1), i
- nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a u kombinaciji s ASK-om i, ako je primjenjivo, kratkotrajnom primjenom klopidogrela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Propuštena doza
Ako propusti dozu, bolesnik treba nastaviti s redovitim uzimanjem preporučene doze prema rasporedu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na rivaroksaban
Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na rivaroksaban, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) mogu biti lažno povećane nakon uzimanja rivaroksabana. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti rivaroksabana i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s rivaroksabana na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da rivaroksaban može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji se prelaze s rivaroksaban 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 Rivaroxaban Accord i antagonist vitamina K, INR se ne smije mjeriti prije nego što je proteklo 24 sata od prethodne doze, nego prije sljedeće doze lijeka Rivaroxaban Accord. Nakon prestanka primjene lijeka Rivaroxaban Accord, INR se najranije može pouzdano izmjeriti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na rivaroksaban
U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena rivaroksabana 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 rivaroksabana na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza rivaroksabana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 15-29 ml/min) upućuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povišene, stoga se Rivaroxaban Accord 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 blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Rivaroxaban Accord 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 dijelove 4.4 i 5.2)
Rizik od krvarenja povećava se s povećanjem dobi (vidjeti dio 4.4).

Tjelesna težina
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2)

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena lijeka Rivaroxaban Accord ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

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

Drobljenje tableta
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Rivaroxaban Accord tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke, neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Zdrobljena tableta može se dati 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 većeg 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 i 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).

Istodobno liječenje akutnog koronarnog sindroma s antitrombocitnom terapijom u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje BKA/BPA ASK-om u bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojom vrstom moždanog udara u posljednjih mjesec dana (vidjeti dio 4.4).

Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnika 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

Djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina.
U bolesnika s BKA-om/BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno ispitane su u kombinaciji s ASK-om.
Djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno u bolesnika kojima je nedavno urađen zahvat revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz kratkotrajni dodatak klopidogrela/tiklopidina. Ako je potrebna, dvojna antitrombocitna terapija klopidogrelom trebala bi biti kratkotrajna; treba izbjegavati dugotrajnu dvojnu antitrombocitnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Liječenje u kombinaciji s drugim antitrombocitnim lijekovima, npr. prasugrelom ili tikagrelorom, nije ispitano te se ne preporučuje.

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

<u>Rizik od krvarenja</u>

Kao i s drugim antikoagulansima, u bolesnika koji uzimaju Rivaroxaban Accord mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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 jednostrukom ili dvojnom antitrombocitnom terapijom. 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. Stoga primjenu rivaroksabana u kombinaciji s dvojnom antitrombocitnom terapijom u bolesnika za koje se zna da imaju povećani rizik od krvarenja treba uravnotežiti u odnosu na korist za sprječavanje aterotrombotskih događaja. Dodatno, u tih bolesnika nakon početka liječenja mora se pozorno pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (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. Rivaroxaban Accord se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min. Upotreba se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30 - 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

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

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilatna kiselina (ASK) i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Bolesnici koji se liječe rivaroksabanom i antitrombocitnim lijekovima smiju biti istodobno liječeni nestereoidnim protuupalnim lijekovima samo ako je korist veća od rizika od krvarenja.

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

Mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i bolesnika s BKA-om/BPA-om:
- u dobi od ≥ 75 godina ako se primjenjuje istodobno samo s ASK-om ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina. Omjer koristi i rizika liječenja treba redovito procjenjivati u svakog pojedinog bolesnika.
- manje tjelesne težine (< 60 kg) ako se primjenjuje istodobno samo s ASK-om ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina.
- Bolesnici s BKA-om koji imaju teško simptomatsko zatajivanje srca. Podaci iz ispitivanja upućuju na to da takvi bolesnici mogu imati manje koristi od liječenja rivaroksabanom (vidjeti dio 5.1).

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 Rivaroxaban Accord se ne preporučuje u tih bolesnika.

Bolesnici koji su imali moždani udar i/ili TIA-u

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom
Rivaroksaban od 2,5 mg kontraindiciran je za liječenje akutnog koronarnog sindroma u bolesnika koji su imali moždani udar ili TIA-u (vidjeti dio 4.3). Ispitana je nekolicina bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su imali moždani udar ili TIA-u, ali ograničeni podaci o djelotvornosti koji su dostupni pokazuju da ovi bolesnici nemaju koristi od ovog liječenja.

Bolesnici s BKA-om/BPA-om
Bolesnici s BKA-om/BPA-om koji su prethodno imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar, ili ishemijski, nelakunarni moždani udar unutar prethodnih mjesec dana nisu ispitani (vidjeti dio 4.3).

Nisu ispitivani bolesnici kojima je nedavno urađen zahvat revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a, a koji su prethodno imali moždani udar ili TIA-u. Liječenje rivaroksabanom od 2,5 mg treba izbjegavati u ovih bolesnika koji primaju dvojnu antitrombocitnu terapiju.

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.

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 rivaroksabana u dozi od 2,5 mg uz antitrombocitne lijekove u ovakvim situacijama. Inhibitori agregacije trombocita moraju se prestati koristiti kao što se preporučuje u uputama proizvođača.
Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2). Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Rivaroxaban Accord 2,5 mg se mora prekinuti najmanje 12 sati prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se u bolesnika planira elektivni kirurški zahvat i antitrombocitni učinak nije poželjan, potrebno je prekinuti primjenu inhibitora agregacije trombocita sukladno uputama proizvođača. Ako se postupak ne može odgoditi, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja s obzirom na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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 dijelove 5.1 i 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

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

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

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

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

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

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

Antikoagulansi

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg 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 antagonista vitamina K, varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produljio je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne vrijednosti INR do 12), dok su učinci na aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i Heptest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtoga dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a kod C_{min} rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utječe na ovaj test u to vrijeme.
Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

Induktori CYP3A4

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

Ostali istodobno primjenjivani lijekovi

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

Laboratorijski parametri

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog

rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, rivaroksaban 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 rivaroksaban kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se 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

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 u trinaest središnjih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

Sveukupno, rivaroksabanu je 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
	3 256**	5 mg istodobno s ASK-om	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 venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija venske tromboembolije 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.
*** Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja
\# Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s 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. Incidencija nuspojava nije se povećala, a nakon analize ovih ispitivanja nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

Zbrinjavanje krvarenja

Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.
Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog agensa za poticanje zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje 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 bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

U ljudi je uočena o dozi ovisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi (r = 0,98), ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati. Očitanja PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.
U 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

Akutni koronarni sindrom
Klinički program za rivaroksaban osmišljen je da bi se pokazala djelotvornost lijeka rivaroksabana u sprječavanju kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara u ispitanika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda s povišenjem ST spojnice [STEMI], infarkt miokarda bez povišenja ST-spojnice [NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 bolesnika bilo je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine: rivaroksaban od 2,5 mg peroralno dvaput na dan, 5 mg peroralno dvaput na dan ili placebo dvaput na dan primijenjen istodobno s ASK-om samim ili s ASK-om uz dodatak tienopiridina (klopidogrel ili tiklopidin). Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, mlađi od 55 godina, morali su imati diabetes mellitus ili prethodni infarkt miokarda. Medijan trajanja liječenja iznosio je 13 mjeseci i ukupno trajanje liječenja iznosilo je do gotovo 3 godine. 93,2 % bolesnika istodobno je primalo ASK uz dodatak tienopiridina, a 6,8 % samo

ASK. Među bolesnicima koji su primali dvostruku antitrombocitnu terapiju, 98,8 % primalo je klopidogrel, 0,9 % primalo je tiklopidin, a 0,3 % primalo je prasugrel. Bolesnici su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula antikoagulacijska terapija.

Oba režima primjene rivaroksabana, 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan, bila su djelotvorna u daljnjem smanjivanju incidencije kardiovaskularnih događaja u odnosu na standardno antitrombocitno liječenje. Režim od 2,5 mg dvaput na dan smanjio je smrtnost, a dokazi pokazuju da je niža doza imala manji rizik od krvarenja pa se stoga rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina preporučuje za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima.

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Korist je rezultat smanjenja KV smrti i IM i javlja se rano s neprekidnim učinkom kroz cijelo razdoblje liječenja (vidjeti tablicu 4 i sliku 1). Prvi sekundarni ishod (svi uzroci smrti, infarkt miokarda ili moždani udar) također je bio značajno smanjen. Dodatna je retrospektivna analiza pokazala nominalno značajno smanjenje stope incidencije tromboze stenta u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 4). Stope incidencije glavnog ishoda sigurnosti (nekoronarna arterijska premosnica (CABG) TIMI veća krvarenja) bile su više u bolesnika liječenih rivaroksabanom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti tablicu 6). Međutim, stope incidencije bile su slične kod rivaroksabana i placebo za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenzije koja je zahtijevala liječenje intravenskim inotropnim sredstvima i kirurških zahvata zbog krvarenja koje ne prestaje.

U tablici 5 prikazani su rezultati djelotvornosti u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Rezultati sigurnosti u ovoj podskupini bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bili su usporedivi s ukupnim rezultatima sigurnosti.

Bolesnici s povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) koji prethodno nisu imali moždani udar/TIA činili su 80% populacije uključene u ispitivanje. Rezultati ove populacije bolesnika bili su također u skladu s općenitim rezultatima djelotvornosti i sigurnosti.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom [a)]**	
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5114 n(%) omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo N=5113 n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrtnost od svih uzroka	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt miokarda	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Moždani udar	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboza stenta	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom [a)]**	
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5114** **n(%)** **omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo** **N=5113** **n (%)**

a) modificirana analiza skupine bolesnika planirane za liječenje (analiza ukupne skupine bolesnika planirane za liječenje za trombozu stenta)
b) u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost
* statistički superioran
** nominalno značajan

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji [a)]**	
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=3114** **n (%)** **omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo** **N=3096** **n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Smrtnost od svih uzroka	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Infarkt miokarda	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Moždani udar	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboza stenta	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

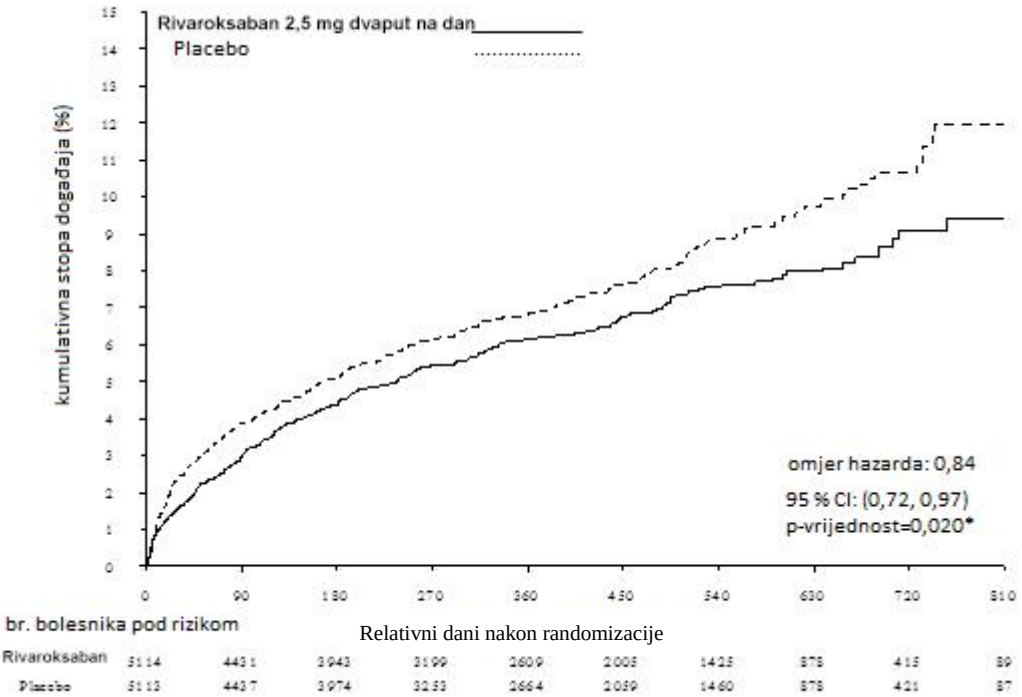
a) modificirana analiza skupine bolesnika planirane za liječenje (analiza ukupne skupine bolesnika planirane za liječenje za trombozu stenta)
b) u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost
** nominalno značajan

Tablica 6: Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom [a)]**	
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5115** **n (%)** **omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo** **N=5125** **n (%)**
Ne-CABG TIMI veće krvarenje*	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77)p = < 0,001	19 (0,4 %)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomatsko intrakranijalno krvarenje	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija koja zahtijeva liječenje intravenskim inotropnim lijekovima	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurški zahvat zbog krvarenja koje ne prestaje	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi u razdoblju od 48 sati	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populacija za procjenu sigurnosti, na terapiji
b) u odnosu na placebo; Log-rank p-vrijednost
* statistički značajno

Slika 1: Vrijeme do pojave primarnog ishoda djelotvornosti (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar)



BKA/BPA

Ispitivanje faze III pod nazivom COMPASS (27 395 bolesnika, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u prevenciji kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara u bolesnika s BKA-om ili

simptomatskim BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja. Bolesnici su bili praćeni tijekom medijana od 23 mjeseca, a maksimalno 3,9 godina.

Ispitanici kojima nije neprekidno bilo potrebno liječenje inhibitorom protonske pumpe bili su randomizirani u skupinu koja je primala pantoprazol i skupinu koja je primala placebo. Svi su bolesnici potom bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan, skupinu koja je primala rivaroksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan te skupinu koja je primala samo ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan i njima odgovarajuće skupine koje su primale placebo.

U bolesnika s BKA-om bolest je zahvaćala više krvnih žila i/ili su ti bolesnici prethodno imali infarkt miokarda. Bolesnici u dobi < 65 godina morali su imati aterosklerozom zahvaćena barem dva krvožilna područja ili najmanje dva dodatna čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest.

Bolesnici s BPA-om imali su prethodne intervencije kao što je ugradnja premosnice ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija uda ili stopala zbog bolesti arterija ili intermitentne klaudikacije s omjerom krvnog tlaka na gležnju i nadlaktici < 0,90 i/ili značajnu stenozu periferne arterije ili prethodnu revaskularizaciju karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije ≥ 50%.

Kriteriji isključenja uključivali su potrebu za dvojnom antitrombocitnom ili drugom antitrombocitnom terapijom koja nije ASK ili peroralnom antikoagulantnom terapijom i bolesnike s velikim rizikom od krvarenja ili zatajivanjem srca s ejekcijskom frakcijom < 30 % ili kategorije III ili IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji, ili bilo kakvim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom unutar 1 mjeseca, ili hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom u anamnezi.

Rivaroksabanu dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan bio je superioran ASK-u u dozi od 100 mg u pogledu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (vidjeti tablicu 7 i sliku 2).

Primarni ishod sigurnosti primjene (događaji velikog krvarenja prema modificiranim kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, ISTH) bio je značajno povećan u bolesnika liječenih rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s bolesnicima koji su primali ASK u dozi od 100 mg (vidjeti tablicu 8).
U pogledu primarnog ishoda djelotvornosti, opažena korist liječenja rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan uz dodatak ASK-a u dozi od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan imala je HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u bolesnika u dobi od ≥75 godina (incidencija 6,3% nasuprot 7,0%) te HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u bolesnika u dobi <75 godina (3,6% nasuprot 5,0%). Za veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a opaženo povećanje rizika bilo je HR 2,12 (95% CI 1,5-3,0) u bolesnika u dobi od ≥75 godina (5,2% nasuprot 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u bolesnika u dobi <75 godina (2,6% nasuprot 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jedanput na dan kao dodatka liječenju ispitivanim antitrombotikom u bolesnika bez kliničke potrebe za inhibitorima protonske pumpe nije pokazala korist u prevenciji događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava (tj. kompozita krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, ulceracije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava); stopa incidencije događaja vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog sustava bila je 0,39/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala pantoprazol 40 mg jedanput na dan te 0,44/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo jedanput na dan.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om** [a)]					
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan N=9152**		**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126**			
	Bolesnici s događajima	**KM%**	**Bolesnici s događajima**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-vrijednost** [b)]
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- infarkt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrtnost od svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize
b) naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost
* Smanjenje primarnog ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.
CI: raspon pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierova procjena rizika kumulativne incidencije izračunatog nakon 900 dana

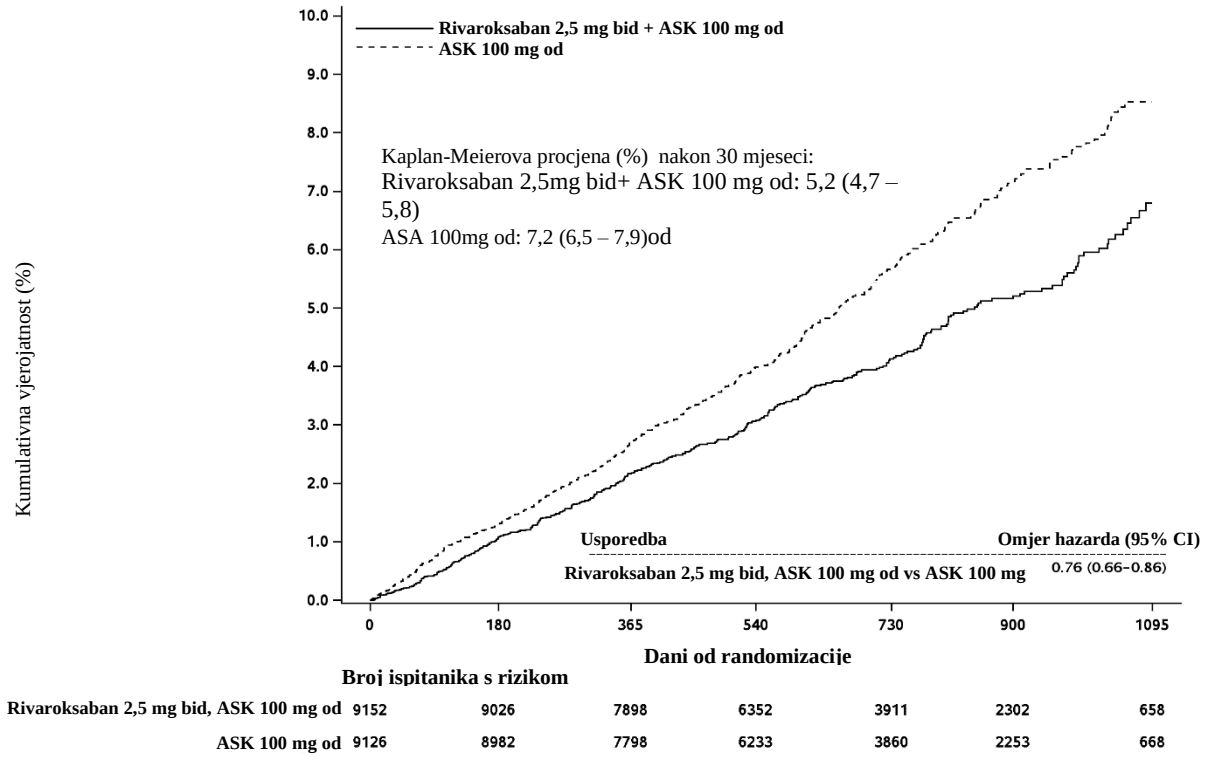
Tablica 8: Rezultati sigurnosti primjene iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan, N=9152 n (kum. rizik %)**	**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126 n (kum. rizik %)**	**Omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost** [b)]
Veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritični organ (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na mjestu kirurškog zahvata koje je zahtijevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

Ispitivana populacija	Bolesnici s BKA-om/BPA-om [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan, N=9152 n (kum. rizik %)**	**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126 n (kum. rizik %)**	**Omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost [b)]**
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtijevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Uz noćenje u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize
b) naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost
CI: raspon pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidencije (Kaplan-Meierova procjena) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

Slika 2: Vrijeme do prve pojave primarnog ishoda djelotvornosti (moždani udar, infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt) u ispitivanju COMPASS



bid: dvaput na dan; od: jedanput na dan; CI: raspon pouzdanosti

<u>Bolesnici nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a</u>

U središnjem dvostruko slijepom ispitivanju **VOYAGER PAD** faze III, 6564 bolesnika nakon nedavnog uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurške ili endovaskularne uključujući hibridne zahvate) zbog simptomatskog BPA-a bilo je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1 u jednu od dvije skupine za antitrombocitno liječenje: rivaroksaban od 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s ASK-om od 100 mg jednom dnevno ili ASK od 100 mg jednom dnevno. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primanje standardne doze klopidogrela jednom dnevno tijekom maksimalno 6 mjeseci. Cilj ispitivanja bio je pokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u kombinaciji s ASK-om u prevenciji infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta ili velike amputacije zbog vaskularne etiologije u bolesnika nakon nedavnih uspješnih revaskularizacijskih postupaka donjih ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a. Uključeni su bolesnici u dobi ≥ 50 godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim BPA-om donjih ekstremiteta koji je potvrđen sljedećim metodama: klinički (tj. funkcionalna ograničenja), anatomski (tj. na snimkama dokazi BPA-a distalno od vanjske ilijačne arterije) i hemodinamički (brahijalni indeks gležnja [engl. *ankle brachial index*, ABI] ≤ 0,80 ili nožni brahijalni indeks [engl. *toe brachial indeks*, TBI] ≤ 0,60 za bolesnike bez prethodne anamneze revaskularizacije ekstremiteta ili ABI ≤ 0,85 ili TBI ≤ 0,65 za bolesnike s prethodnom anamnezom revaskularizacije ekstremiteta). Isključeni su bolesnici kojima je bila potrebna dvojna antitrombocitna terapija tijekom > 6 mjeseci, ili bilo koja dodatna antitrombocitna terapija osim ASK-a i klopidogrela, ili oralna antikoagulantna terapija, kao i bolesnici s anamnezom intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara ili TIA-e, ili bolesnici s eGFR < 15 ml/min. Prosječno trajanje praćenja bilo je 24 mjeseca, a maksimalno 4,1 godinu. Prosječna dob uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% populacije bolesnika bilo je u dobi od > 75 godina. Medijan vremena od postupka indeksne revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja bio je 5 dana u ukupnoj populaciji (6 dana nakon kirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući hibridne postupke). Sveukupno, 53,0% bolesnika primalo je kratkotrajnu pozadinsku terapiju klopidogrelom s medijanom trajanja od 31 dan. Prema planu ispitivanja, liječenje se moglo započeti što je prije moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog kvalificirajućeg postupka revaskularizacije i nakon zajamčene hemostaze. Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s ASK-om od 100 mg jednom dnevno bio je bolji u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije zbog vaskularne etiologije u usporedbi sa samom ASK-om (vidjeti tablicu 9). Primarni ishod sigurnosti događaja TIMI većih krvarenja bio je povećan u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti tablicu 10).
Sekundarni ishodi djelotvornosti ispitani su unaprijed određenim, hijerarhijskim redoslijedom (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti primjene iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	**Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan** **N = 3286** **n (kum. rizik %)**[c)]	**ASK 100 mg jedanput na dan** **N = 3278** **n (kum. rizik %)**[c)]	**Omjer hazarda (95 % CI)** [d)]
Primarni ishod djelotvornosti[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76; 0,96)** **p = 0,0043** [e)]*
- infarkt miokarda	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70; 1,12)
- ishemijski moždani udar	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63; 1,19)
- kardiovaskularna smrt	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93; 1,40)
- akutna ishemija ekstremiteta [f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)
- velika amputacija zbog vaskularne etiologije	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundarni ishodi djelotvornosti			
Neplanirana indeksna revaskularizacija ekstremiteta za rekurentnu ishemiju ekstremiteta	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e)]*
Hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (bilo donjeg ekstremiteta) trombotičke prirode	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 [e)]*
Smrtnost od svih uzroka	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE događaji	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37; 1,00)

[a)] analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize; ICAC je donio konačnu procjenu
[b)] kombinacija infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, kardiovaskularne smrti (kardiovaskularna smrt i nepoznati uzrok smrti), ALI i velike amputacije zbog vaskularne etiologije
[c)] razmatra se samo prva pojava ishodnog događaja koji se analizira unutar opsega podataka od ispitanika
[d)] HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih opasnosti stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela u kombinaciji s liječenjem kao jedinom kovarijacijom.
[e)] Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rank testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.
[f)] akutna ishemija ekstremiteta definira se kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije ekstremiteta, bilo s novim nedostatkom pulsa ili potrebom za terapijskom intervencijom (tj. trombolizom ili trombektomijom, ili hitnom revaskularizacijom), a dovodi do hospitalizacije
* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički izraženije.
ALI: akutna ishemija ekstremiteta (engl. *acute limb ischaemia*); bid: dvaput na dan; od: jedanput na dan; CI: raspon pouzdanosti; MI: infarkt miokarda; CV: kardio-vaskularni; ICAC: Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*)

Tablica 10: Rezultati sigurnosti primjene iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	**Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA-a** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan** **N = 3256** **n (kum. rizik %)**[b)]	**ASK 100 mg jedanput na dan** **N = 3248** **n (kum. rizik %)**[b)]	**Omjer hazarda (95% CI)** [c)] **p-vrijednost** [d)]
TIMI veliko krvarenje (CABG / ne-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranijalno krvarenje	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
- Otvoreno krvarenje povezano s padom Hb ≥ 5g/dl / Hct ≥ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Veliko krvarenje prema ISTH-u	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Kritično krvarenje iz organa bez smrtnog ishoda	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)
Ne-veliko krvarenje prema klinički relevantnim kriterijima ISTH-a	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

[a)] skupina za sigurnosnu analizu (svi randomizirani ispitanici s barem jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC: Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu
[b)] n = broj ispitanika s događajima, N = broj rizičnih ispitanika, % = 100 * n/N, n/100p-god = omjer broja ispitanika s incidentnim događajima / kumulativno vrijeme rizika
[c)] HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih opasnosti stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela u kombinaciji s liječenjem kao jedinom kovarijacijom
[d)] Dvostrana p-vrijednost temelji se na log rank testu stratificiranom prema vrsti postupka i upotrebi klopidogrela u kombinaciji s liječenjem kao faktorom

Bolesnici s BKA-om koji imaju zatajivanje srca

COMMANDER HF ispitivanje uključilo je 5022 bolesnika sa zatajivanjem srca i značajnom bolesti koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčanog zatajivanja, koji su randomizirani u jednu od dvije skupine: rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupni medijan trajanja liječenja bio je 504 dana. Bolesnici su morali imati simptomatsko zatajivanje srca najmanje 3 mjeseca i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ≤40% unutar jedne godine od uključenja. Medijan početnih vrijednosti ejekcijske frakcije bio je 34% (interkvartilni raspon 28% – 38%) ,a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV, prema NYHA klasifikaciji.
Primarna analiza djelotvornosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je primala placebo s HR=0,94 (95% CI 0,84 – 1,05), p=0,270. Za smrtnost od svih uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 bolesnik-godina; 11,41 naspram 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 bolesnik-godina bila je 2,08 naspram 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08; p=0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 bolesnik-godina

bila je 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95; p=0,023). Glavni ishod sigurnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtonosna krvarenja ili krvarenja u kritični prostor s mogućnosti trajnog invaliditeta) javio se u 18 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan te u 23 (0,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43 – 1,49; p=0,484). Veliko krvarenje, prema kriterijima ISTH-a, značajno je povećano u skupini s rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 bolesnik-godina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 – 2,39; p=0,003).
U bolesnika s blagim i umjerenim zatajivanjem srca učinci liječenja za podskupine iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz cjelokupne ispitivane populacije (vidjeti dio BKA/BPA).

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 izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži rivaroksaban u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje rivaroksabana (AUC) ili C_{max} pri dozama od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do doze od 15 mg jedanput na dan. Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povišenjem doze. To je izraženije natašte nego u sitom stanju. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30 % do 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.

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

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

Posebne populacije

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika koji primaju rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan za prevenciju aterotrombotskih događaja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, geometrijska srednja vrijednost koncentracije (90 % interval predviđanja) 2 do 4 h i oko 12 sati nakon doze bila je 47 (13-123) i 9,2 (4,4-18) mikrograma/l (što ugrubo predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tijekom intervala doziranja) .

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos između plazmatskih koncentracije 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 FK/FD 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 u indikacijama akutni koronarni sindrom i BKA/BPA 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
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 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

Prozirni PVC/aluminij blisteri u kutijama s po 28, 56, 98, 100, 168 ili 196 filmom obloženih tableta ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s po 10 x 1 ili 100 x 1 tabletom.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sa zaštitom za djecu. Veličina pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem s navojom. Veličina pakiranja od 500 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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. Neposredno nakon primjene tableta od 2,5 mg nije potrebna enteralna prehrana.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/001-011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 27,90 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetloružičaste do ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Trajanje liječenja ovisi o individualnom riziku bolesnika za nastanak venske tromboembolije, što je određeno vrstom ortopedskog kirurškog zahvata.

- Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 tjedana.
- Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na koljenu je 2 tjedna.

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

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

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

Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog duboke venske tromboze ili plućne embolije), preporučena doza je 10 mg jedanput na dan. U bolesnika u kojih se smatra da je rizik ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije visok, kao što su oni s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tijekom produljene prevencije s lijekom Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti rivaroksaban u dozi od 20 mg jedanput na dan.

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

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

Kako bi se olakšao prelazak s 15 mg na 20 mg nakon 21. dana, dostupno je pakiranje lijeka Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord odmah i sljedeći dan nastaviti s uzimanjem doze jedanput na dan, kao što je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na rivaroksaban
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 Rivaroxaban Accord kada je INR ≤ 2,5.

Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na rivaroksaban, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) lažno će se povećati nakon

uzimanja rivaroksabana. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti rivaroksabana i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s rivaroksabana na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da rivaroksaban može pridonijeti povišenom INR-u. U bolesnika koji prelaze s rivaroksabana 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 rivaroksaban 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 rivaroksabana. Nakon što se Rivaroxaban Accord 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 rivaroksaban
U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena rivaroksaban 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 rivaroksabana na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza rivaroksabana.

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 značajno povišene. Stoga se Rivaroxaban Accord 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).

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

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

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

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

Tjelesna težina
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena rivaroksabana ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

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

Drobljenje tableta
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Rivaroxaban Accord tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno.

Zdrobljena tableta može se dati 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 većeg 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 i 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 Rivaroxaban Accord mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od

krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban Accord mora se prekinuti ako se pojavi teško krvarenje (vidjeti dio 4.9).

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

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) mogu se značajno povisiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Rivaroxaban Accord se mora primjenjivati oprezno u bolesnika s klirensom kreatinina od 15 - 29 ml/mm. U bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/mm ne preporučuje se primjena lijeka (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30 - 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi Rivaroxaban Accord se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

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

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

Ostali čimbenici rizika od krvarenja

Kao i s drugim antitromboticima, ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su bolesnici:

- s prirođenim ili stečenim poremećajima krvarenja
- s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
- s drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)

- s vaskularnom retinopatijom
- s bronhiektazijama ili anamnezom plućnog krvarenja

Bolesnici s rakom

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

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima

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

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući rivaroksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka

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

Hemodinamički nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici koji trebaju trombolizu ili plućnu embolektomiju

Rivaroxaban Accord 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.
Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna

punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2).
Najmanje 18 sati mora proći od posljednje primjene rivaroksabana prije vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije primjene iduće doze rivaroksabana.
Dogodi li se traumatska punkcija, primjena rivaroksabana mora se odgoditi za 24 sata.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata koji nije elektivna operacija zamjene kuka ili koljena

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Rivaroxaban Accord 10 mg se mora prestati uzimati najmanje 24 sata prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se postupak ne može odgoditi, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

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

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

Eritromicin (500 mg triput na dan), koji umjereno inhibira CYP3A4 i P-gp, doveo je do povećanja srednje vrijednosti AUC i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije

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

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

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

Antikoagulansi

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg 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 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-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 midazolamom (supstrat CYP3A4), digoksinom (supstrat P-gp-a), atorvastatinom (supstrat CYP3A4 i P-gp-a) ili omeprazolom (inhibitor protonske pumpe) nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Rivaroksaban ne inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP-izoformi, poput CYP3A4.
Nisu uočene klinički značajne interakcije s hranom (vidjeti dio 4.2).

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost i djelotvornost lijeka rivaroksabana u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, rivaroksaban 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 rivaroksaban kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se 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

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 odraslih u trinaest središnjih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

Sveukupno, rivaroksabanu je 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, ukupne dnevne doze 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
	3 256**	5 mg istodobno s ASK-om	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 venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija venske tromboembolije 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.
*** Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja
\# 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 do < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s 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. Incidencija nuspojava nije se povećala, a nakon analize ovih ispitivanja nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

Zbrinjavanje krvarenja

Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.
Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog agensa za poticanje zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje 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 bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena
Program kliničke primjene rivaroksabana bio je osmišljen tako da se dokaže djelotvornost rivaroksabana u prevenciji venske tromboembolije, tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i u prevenciji plućne embolije (PE) u bolesnika podvrgnutih velikim ortopedskim kirurškim zahvatima na donjim udovima. U fazu III kontroliranih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (program RECORD) uključeno je bilo više od 9500 bolesnika (7050 s totalnom artroplastikom kuka i 2531 s totalnom artroplastikom koljena).

Primjena rivaroksabana u dozi od 10 mg jedanput na dan, koja je počela najranije 6 sati nakon operacije, uspoređena je s primjenom enoksaparina u dozi od 40 mg jedanput na dan, koja je započela 12 sati prije operacije.

U sva tri ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 4), rivaroksaban je značajno smanjio ukupnu stopu venske tromboembolije (bilo venografski dokazana ili simptomatska duboka venska tromboza, plućna embolija bez smrtnog ishoda, te smrt) i teške venske tromboembolije (proksimalna duboka venska tromboza, plućna embolija bez smrtnog ishoda, te smrt povezana s venskom tromboembolijom), kao i prethodno definiranih primarnih i glavnih sekundarnih ishoda djelotvornosti. Nadalje, u sva tri ispitivanja, stopa simptomatskih venskih tromboembolija (simptomatska duboka venska tromboza, plućna embolija bez smrtnog ishoda, smrt povezana s venskom tromboembolijom) bila je niža u bolesnika koji su uzimali rivaroksaban nego u onih koji su uzimali enoksaparin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti Tablicu 5) dokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti (p<0,0001 (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i veća 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 (veća krvarenja) bile su slične u obje liječene skupine.

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

Populacija uključena u ispitivanje	**3449 bolesnika sa 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 %)
Veća krvarenja	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K
* p < 0,0001 (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (superiornost)

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

Stope incidencije za primarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) bile su nešto niže u skupini liječenoj rivaroksabanom (10,3% (249/2412)) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/ antagonistom vitamina K (11,4% (274/2405)). Incidencija sekundarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja) bila je niža u skupini liječenoj rivaroksabanom (1,1% (26/2412) nego u skupini liječenoj

enoksaparinom/ antagonistom vitamina K (2,2% (52/2405)) uz omjer hazarda od 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

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

a) Rivaroksaban 15 mg dvaput na dan kroz 3 tjedna, te potom 20 mg jedanput na dan
b) Enoksaparin kroz najmanje 5 dana, uz preklapanje i nastavak s antagonistom vitamina K
* p < 0,0026 (neinferiornost prema unaprijed određenom omjeru hazarda od 2,0); omjer hazarda: 1,123 (0,749–1,684)

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

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

Populacija uključena u ispitivanje	**8281 bolesnik s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom**	
Terapijska doza i trajanje liječenja	**Rivaroksaban[a)]** **3, 6 ili 12 mjeseci** **N=4150**	**Enoksaparin/ antagonist vitamina K[b)]** **3, 6 ili 12 mjeseci** **N=4131**
Simptomatski ponavljajući VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatski ponavljajući PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatski ponavljajući DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatski PE i DVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veće 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 veća krvarenja) objedinjene analize prijavljena je uz omjer hazarda od 0,771 ((95% CI: 0,614- 0,967), nominalna p vrijednost p = 0,0244).

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti tablicu 8) rivaroksaban je bio superioran placebu kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (veća krvarenja) postojala je neznačajna brojčano viša stopa incidencija u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) pokazao je više stope u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u odnosu na placebo.

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

Populacija uključena u ispitivanje	**1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajuće 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 %)
Veća 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 (pogledajte tablicu 9) rivaroksaban od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg i rivaroksabanom od 10 mg jedanput na dan u usporedbi s acetilsalicilatnom kiselinom od 100 mg.

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

Populacija uključena u ispitivanje	**3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće venske tromboembolije**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan** **N=1107**	**Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan** **N=1127**	**Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan** **N=1131**
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća 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 veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p<0,001 (superiornost) rivaroksabanod 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) rivaroksabanod 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] rivaroksaban od 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 od 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, veće 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 većeg 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 veće krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07). Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

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

Bolesnici s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži rivaroksaban u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja. (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80%-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{max} rivaroksabana pri dozama od 2,5 mg i 10 mg. Rivaroksaban 2,5 mg i 10 mg tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do doze od oko 15 mg jedanput na dan. Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povećanjem doze. To je izraženije natašte nego u sitom stanju. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV %) u rasponu od 30 do 40 %, osim na dan kirurškog zahvata i dan kasnije, kada je varijabilnost u izloženosti lijeku velika (70 %).
Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabilježeno je smanjenje AUC za 29% i C_{max} za 56% u usporedbi s tabletom kad se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno 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 ljudi je visok, oko 92 % do 95 %, pri čemu je glavna komponenta na koju se veže serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu V_{ss} iznosi oko 50 litara.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos
Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) 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-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 FK/FD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika. U bolesnika je na početne vrijednosti faktora Xa i PV-a utjecao kirurški zahvat, što je rezultiralo razlikom u nagibu pravca koncentracija-PV između vrijednosti dobivenih dan nakon kirurškog zahvata i vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i juvenilne toksičnosti.
Učinci primijećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze uglavnom su posljedica pojačanog farmakodinamičkog djelovanja rivaroksabana. U štakora su pri klinički relevantnim razinama izloženosti primijećene povišene razine IgG i IgA u plazmi.
U štakora nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost vezanu uz farmakološki način djelovanja rivaroksabana (npr. hemoragijske komplikacije). Pri klinički relevantnim koncentracijama u plazmi primijećene su embrio-fetalna toksičnost (postimplantacijski gubitak, usporeno/ubrzano okoštavanje, višestruke svijetle mrlje u jetri), te povećana incidencija čestih malformacija, kao i promjene na posteljici. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora uočena je smanjena održivost potomstva pri dozama koje su bile toksične za gravidne ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 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

Prozirni PVC/aluminij blisteri u kutijama s po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s po 10 x 1 ili 100 x 1 tabletom.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sa zaštitom za djecu. Veličina pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem s navojom. Veličina pakiranja od 500 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Drobljenje tableta
Tablete rivaroksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 50 ml vode te primijeniti kroz nazogastričnu sondu ili želučanu sondu nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je potrebno isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu oslobađanja djelatne tvari, potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati

smanjenom apsorpcijom, a time i smanjenom izloženošću djelatnoj tvari. Neposredno nakon primjene tableta od 10 mg nije potrebna enteralna prehrana.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/012-023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20,920 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 5,00 mm, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj strani i brojem „2“ na drugoj strani.

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 od 30 kg do 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 rivaroksaban u dozi od 20 mg jedanput na dan.

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

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

Kako bi se olakšao prelazak s 15 mg na 20 mg nakon 21. dana dostupno je pakiranje lijeka Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parentralnim antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

Doza za djecu i adolescente izračunava se na temelju tjelesne težine.
- Tjelesna težina od 30 do 50 kg:

preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza.
- Tjelesna težina od 50 kg ili više.
  preporučuje se doza od 20 mg rivaroksabana jedanput na dan. To je maksimalna dnevna doza.
- Za bolesnike čija je tjelesna težina manja od 30 kg pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka drugih na tržištu dostupnih lijekova koji sadrže granule rivaroksabana 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. Kod primjene u djece, nema dostupnih podataka o 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 rivaroksaban
- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije:
  mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord kada je INR ≤ 2,5.

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

Prelazak bolesnika s rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s rivaroksabana na antagoniste vitamina K.
Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da rivaroksaban može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s rivaroksabana 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 rivaroksaban 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 rivaroksabana. Nakon što se Rivaroxaban Accord ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

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

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na rivaroksaban
U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se

prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena rivaroksabana 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 rivaroksabana na parenteralne antikoagulanse
Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Rivaroxaban Accaord i dati prvu dozu parenteralnog koagulansa u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza rivaroksabana.

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 Rivaroxaban Accord 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).

- 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): Rivaroxaban Accord se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Rivaroxaban Accord 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 o djeci s oštećenjem 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabana od 15 mg jedanput na dan (ili rivaroksaban od 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Rivaroxaban Accord filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.
Zdrobljena Rivaroxaban Accord tableta može se dati kroz želučanu sondu (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Djeca i adolescenti tjelesne težine od 30 kg do 50 kg
Rivaroxaban Accord 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
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu treba koristiti druge na tržištu dostupne lijekove koji sadrže granule rivaroksabana za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, kada su propisane doze od 15 mg ili 20 mg rivaroksabana, one se mogu dobiti drobljenjem tablete od 15 mg ili 20 mg i miješanjem s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti 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 većeg 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 i 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 Rivaroxaban Accord mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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. Rivaroxaban Accord 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). Rivaroxaban Accord 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).
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 lijekom Rivaroxaban Accord se ne preporučuje u tih bolesnika.

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

Rivaroxaban Accord 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.

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.

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 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 lijekom Rivaxoban Accord. 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, Rivaroxaban Accord 15 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, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 proteaza. Te su djelatne tvari snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulansi

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg 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 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-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 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 u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se 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

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 odraslih u trinaest središnjih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

Sveukupno, rivaroksabanu je 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, ukupne dnevne doze i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijksih 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
	3 256**	5 mg istodobno s ASK-om	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 venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija venske tromboembolije 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.
*** Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja
\# Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene uz Rivaroxaban Accord 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 do < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s 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. Incidencija nuspojava nije se povećala, a nakon analize ovih ispitivanja 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: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U odraslih su prijavljeni rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960. 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 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).

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 osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ROCKET AF, 14 264 bolesnika dobilo je dozu od 20 mg rivaroksabana 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[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, 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 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
Veća 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 veće 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 $CHADS_2$ rezultat bila je 1,9 te za HAS-BLED rezultat 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. Veće 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 (veća 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 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 veća 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 (veća 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 %)
Veća 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 veća 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 (veća 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 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Veće 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 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veće 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 veća 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 (veća 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 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 %)
Veća 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 od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg i rivaroksabanom od 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**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan** **N=1107**	**Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan** **N=1127**	**Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan** **N=1131**
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća 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 veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p <0,001 (superiornost) rivaroksaban od 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 od 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] rivaroksaban od 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 od 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, veće 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 većeg 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 veće 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

	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 je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži rivaroksaban u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Sljedeće informacije temelje se 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_{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.

Pedijatrijska populacija

Djeci je rivaroksaban primjenjivan u obliku tablete ili oralne suspenzije tijekom ili neposredno nakon hranjenja odnosno obroka i uz tipičnu količinu tekućine kako bi se osiguralo pouzdano doziranje u djece. Kao i u slučaju odraslih, u djece se rivaroksaban lako apsorbira nakon peroralne primjene u obliku tableta ili granula za pripremu oralne suspenzije. Nije uočena razlika u brzini apsorpcije niti u opsegu apsorpcije između tablete i granula za pripremu oralne suspenzije. 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 15 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 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 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-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 FK/FD 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 rivaroksabanau 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).

<u>Farmakokinetički podaci u bolesnika</u>

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: Sažetak prikazanih 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**		
2,5-4h 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 godine**	**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 (22,9-346)	12	108,0 (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 izračunato, 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 (FK/FD) 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 FK/FD 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
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 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

Prozirni PVC/aluminij blisteri u kutijama s po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s po 10 x 1 ili 100 x 1 tabletom. HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sa zaštitom za djecu. Veličina pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta.HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem s navojom. Veličina pakiranja od 500 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/024-038

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 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 27,90 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)
Tamnocrvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

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 od 30 kg do 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Rivaroxaban Accord u dozi od 20 mg jedanput na dan.

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

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

Kako bi se olakšao prelazak s 15 mg na 20 mg nakon 21. dana dostupno je pakiranje lijeka Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parentralnim 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 čija je tjelesna težina manja od 30 kg pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka drugih na tržištu dostupnih lijekova koji sadrže granule rivaroksabana 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. Kod primjene u djece, nema dostupnih podataka o 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 rivaroksaban

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije:
  mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord kada je INR ≤ 2,5.

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

Prelazak bolesnika s rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s rivaroksabana na antagoniste vitamina K.
Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da rivaroksaban može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s rivaroksabana 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 rivaroksaban 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 rivaroksabana. Nakon što se Rivaroxaban Accord ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

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

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na rivaroksaban

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena rivaroksabana 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 rivaroksaban na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza rivaroksabana.

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 Rivaroxaban Accord 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).

Pedijatrijska populacija:
- Djeca i adolescenti s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73m^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): Rivaroxaban Accord se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabana od 15 mg jedanput na dan (ili rivaroksaban od 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 Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Rivaroxaban Accord filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.
Zdrobljena Rivaroxaban Accord tableta može se dati kroz želučanu sondu (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Djeca i adolescenti tjelesne težine od 30 kg do 50 kg
Rivaroxaban Accord 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
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu treba koristiti druge na tržištu dostupne lijekove koji sadrže granule rivaroksabana za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, kada su propisane doze od 15 mg ili 20 mg rivaroksabana, one se mogu dobiti drobljenjem tablete od 15 mg ili 20 mg i miješanjem s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti 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 većeg 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 i 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 Rivaroxaban Accord mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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. Rivaroxaban Accord 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). Rivaroxaban Accord 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).
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 lijekom Rivaroxaban Accord se ne preporučuje u tih bolesnika.

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

Rivaroxaban Accord 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.

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.

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 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 lijekom Rivaxoban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.

Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 proteaza. Te su djelatne tvari snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulansi

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg 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 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-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 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 u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, rivaroksaban 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 rivaroksaban kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se 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

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 odraslih u trinaest središnjih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

Sveukupno, rivaroksabanu je 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, ukupne dnevne doze 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 promboembolije (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
	3 256**	5 mg istodobno s ASK-om	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 venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija venske tromboembolije 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.
*** Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja
\# 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 do < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s 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. Incidencija nuspojava nije se povećala, a nakon analize ovih ispitivanja 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: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U odraslih su prijavljeni 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 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).

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 osnovnom dvostruko slijepom ispitivanju ROCKET AF, 14 264 bolesnika dobilo je dozu od 20 mg rivaroksabana 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[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, 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 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
Veća krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Smrt 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 veće 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 $CHADS_2$ rezultat bila je 1,9 te za HAS-BLED rezultat 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. Veće 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 (veća 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 bez smrtnog ishoda 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 veća 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 (veća 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 %)
Veća 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 veća 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 (veća 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 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Veća krvarenja	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 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veće 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 veća 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 (veća 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 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 %)
Veća 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 od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih lijekovima rivaroksaban 20 mg i rivaroksaban od 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**		
Terapijska doza	**Rivaroksaban20 mg jedanput na dan** **N=1107**	**Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan** **N=1127**	**Acetilsalicilatna kiselina 100 mg jedanput na dan** **N=1131**
Trajanje liječenja, medijan [interkvartilni raspon]	349 [189-362] dana	353 [190-362] dana	350 [186-362] dana
Simptomatski ponavljajući VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomatski ponavljajući PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća 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 veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p <0,001 (superiornost) rivaroksaban od 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 od 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] rivaroksaban od 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 od 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, veće 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 većeg 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 veće 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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Sljedeće informacije temelje se 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_{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.

Pedijatrijska populacija
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 15 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
Djeci je rivaroksaban primjenjivan u obliku tablete ili oralne suspenzije tijekom ili neposredno nakon hranjenja odnosno obroka i uz tipičnu količinu tekućine kako bi se osiguralo pouzdano doziranje u djece. Kao i u slučaju odraslih, u djece se rivaroksaban lako apsorbira nakon peroralne primjene u obliku tableta ili granula za pripremu oralne suspenzije. Nije uočena razlika u brzini apsorpcije niti u opsegu apsorpcije između tablete i granula za pripremu oralne suspenzije. Nema dostupnih podataka 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 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-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 FK/FD 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: Sažetak prikazanih 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**		
2,5-4h 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 godine**	**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 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	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 izračunato, 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 (FK/FD) 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 FK/FD 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
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 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

Prozirni PVC/aluminij blisteri u kutijama s po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s po 10 x 1 ili 100 x 1 tabletom.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sa zaštitom za djecu. Veličina pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta.
HDPE boca zatvorena folijom i bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem s navojom. Veličina pakiranja od 500 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/040-053

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete
Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 15 mg rivaroksabana.
Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 20,92 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.
Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 27,90 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Rivaroxaban Accord 15 mg: crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 5,00 mm, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj strani i brojem „2“ na drugoj strani.
Rivaroxaban Accord 20 mg: tamnocrvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog duboke venske tromboze ili plućne embolije), preporučena doza je 10 mg jedanput na dan. U bolesnika u kojih se smatra da je rizik

ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije visok, kao što su oni s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tijekom produljene prevencije s lijekom Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Rivaroxaban Accord 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

Pakiranje lijeka Rivaroxaban Accord za prva 4 tjedna početnog liječenja namijenjeno je bolesnicima koji će preći s 15 mg dvaput na dan na 20 mg jedanput na dan od 22. dana nadalje (vidjeti dio 6.5).

Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega za koje je odlučeno da uzimaju dozu od 15 mg jedanput na dan od 22. dana nadalje, dostupna su druga pakiranja koja sadrže samo 15 mg filmom obložene tablete (vidjeti upute za doziranje u dijelu Posebne populacije ispod).

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

Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na rivaroksaban
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 Rivaroxaban Accord kada je međunarodni normalizirani omjer (engl.*International Normalised Ratio*, INR) ≤ 2,5.
Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na rivaroksaban, vrijednosti INR lažno će se povećati nakon uzimanja lijeka rivaroksabana. INR nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti rivaroksabana i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prelazak bolesnika s rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s rivaroksabana na antagoniste vitamina K.
Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da rivaroksaban može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s rivaroksabana 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 rivaroksaban 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 rivaroksabana. Nakon što se Rivaroxaban Accord 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 rivaroksaban
U bolesnika koji trenutno primaju parenteralni antikoagulans, mora se prekinuti primjena parenteralnog antikoagulansa i početi primjena rivaroksabana 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 rivaroksabana na parenteralne antikoagulanse
Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza rivaroksabana

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 Rivaroxaban Accord 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) ili teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega primjenjuju se sljedeće preporuke doza:

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

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

Tjelesna težina
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Rivaroxaban Accord pakiranje za početak liječenja ne smije se primjenjivati u djece u dobi od 0 do 18 godina zato što je posebno proizvedeno za liječenje odraslih bolesnika i nije prikladno za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Rivaroxaban Accord filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.
Zdrobljena tableta može se dati 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 većeg 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 i intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Istodobno liječenje s bilo koji 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 Rivaroxaban Accord mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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 povećan 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).

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. Rivaroxaban Accord 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).
Rivaroxaban Accord 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).

Interakcije s drugim lijekovima

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

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su 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 rivaroksaban osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Rivaroxaban Accord 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.

Hemodinamički nestabilni bolesnici s plućnom embolijom ili bolesnici koji trebaju trombolizu ili plućnu embolektomiju

Rivaroxaban Accord 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.
Za vađenje epiduralnog katetera i na temelju općih farmakokinetičkih karakteristika, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati u mlađih 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 Rivaroxaban Accord 15/20 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, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

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

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

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

1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak eritromicina aditivan je onom oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

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

Antikoagulansi

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita

Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg 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 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-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 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 u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, rivaroksaban 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 rivaroksaban kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Mora se donijeti odluka hoće li se 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

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 središnjih ispitivanja faze III (vidjeti tablicu 1).

Sveukupno, rivaroksabanu je 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, ukupne dnevne doze 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 1-21. dana: 30 mg od 22. dana: 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
	3 256**	5 mg istodobno s ASK-om	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 venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevencija venske tromboembolije 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.
*** Primijenjen je unaprijed određen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja
\# 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 do < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
vrlo rijetko (< 1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

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

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Svrbež (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog svrbeža), osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje	Urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima[A]	Hemartroza	Krvarenje u mišiće		Kompartment sindrom kao posljedica krvarenja
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalni sustav (uključujući hematuriju i menoragiju[B]), oštećena funkcija bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da uzrokuje hipoperfuziju, nefropatija povezana s 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: opaženo 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. Incidencija nuspojava nije se povećala, a nakon analize ovih ispitivanja nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

Zbrinjavanje krvarenja

Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvrijeme eliminacije od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje mora biti individualno, prema težini i lokaciji krvarenja. Prema potrebi može se primijeniti primjereno simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu), kirurške hemostaze s postupcima kontrole krvarenja, nadoknade tekućine i hemodinamičke potpore, krvnih pripravaka (koncentrat eritrocita ili svježe smrznuta plazma, ovisno o povezanoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombocita.
Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog agensa za poticanje zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje 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 bolesnika koji primaju rivaroksaban. Nema ni znanstvene osnove za korist ni iskustva s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

U ljudi je uočena o dozi ovisna inhibicija aktivnosti faktora Xa. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) ovisno o dozi, pri čemu postoji bliska korelacija s njegovom koncentracijom u plazmi (r = 0,98) ako se u testu koristi Neoplastin. Drugim bi se reagensima dobili drugačiji rezultati. Očitanja PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans.
U bolesnika koji su 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 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

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 definiran 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 4) dokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti (p<0,0001 (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda (HR): 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i veća 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 (veća krvarenja) bile su slične u obje liječene skupine.

Tablica 4: 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 %)
Simptomatska plućna embolija 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 %)
Veća 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 tijekom 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 5) 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 veća 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 (veća 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 5: 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 %)
Veće ili klinički značajna manja krvarenja	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Veće 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 6).

Tablica 6: 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 %)
Veće ili klinički značajno manje krvarenje	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veća krvarenja	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 veća 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 7) rivaroksaban je bio superioran placebu kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (veća 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 7: 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 %)
Veća 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 8) rivaroksaban od 20 mg i rivaroksaban od 10 mg bili su superiorni acetilsalicilatnoj kiselini od 100 mg za primarni ishod djelotvornosti. Glavni ishod ispitivanja sigurnosti (veća krvarenja) bio je sličan u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg i rivaroksabanom od 10 mg jedanput na dan u usporedbi s acetilsalicilatnom kiselinom od 100 mg.

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

Populacija uključena u ispitivanje	**3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće venske tromboembolije**		
Terapijska doza	**Rivaroksban20 mg jedanput na dan** **N=1107**	**Rivaroksaban10 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%)
Simptomatska ponavljajuća plućna embolija	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomatski ponavljajući DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veća 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 veće krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)$^{+}$	17 (1,5%)$^{++}$	53 (4,7%)

* p<0,001 (superiornost) rivaroksaban od 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 od 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline od; HR=0,26 (0,14–0,47)
$^{+}$ rivaroksaban od 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 od 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, veće 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 većeg krvarenja bila je 0,7%, ponavljajuća venska tromboembolija 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 veće krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07). Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

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

Bolesnici s visokorizičnim trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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

Pedijatrijska populacija

Rivaroxaban Accord pakiranje za početak liječenja posebno je proizvedeno za liječenje odraslih bolesnika i nije prikladno za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

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

Biotransformacija i eliminacija

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

Posebne populacije

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika koji primaju 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 (FK/FD) 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 FK/FD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija
Rivaroxaban Accord pakiranje za početak liječenja posebno je proizvedeno za liječenje odraslih bolesnika i nije prikladno za primjenu u pedijatrijskih bolesnika

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
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 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

Pakiranje za početak liječenja za prva 4 tjedna liječenja:
Prozirni PVC/aluminij blisteri u kartonskom ovitku koji sadrži 49 filmom obloženih tableta:
42 filmom obložene tablete lijeka Rivaroxaban Accord 15 mg i 7 filmom obloženih tableta lijeka Rivaroxaban Accord 20 mg.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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. Neposredno nakon primjene tableta od 2,5 mg nije potrebna enteralna prehrana.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/039

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95 200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12 14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će, prije stavljanja lijeka u promet, dostaviti edukacijski paket svim liječnicima za koje se očekuje da bi mogli propisivati/primjenjivati Rivaroxaban Accord. Edukacijski paket usmjeren je na povećanje svijesti o mogućem riziku od krvarenja tijekom liječenja lijekom Rivaroxaban Accord i davanje smjernica o tome kako upravljati tim rizikom.
Edukacijski paket za liječnika treba sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Upute za propisivača
- Kartice s upozorenjima za bolesnika (Tekst je uključen u Prilogu III.)

Nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik Uputa za propisivača zajedno s komunikacijskim planom, s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj zemlji članici prije distribucije edukacijskog paketa na njihovom teritoriju. Upute za propisivača trebaju sadržavati sljedeće ključne poruke o sigurnosti:

- Detalje o populacijama koje bi mogle imati viši rizik od krvarenja
- Preporuke za smanjenje doze u rizičnoj populaciji
- Smjernice u pogledu prebacivanja s liječenja i na liječenje rivaroksabanom
- Potrebu da se tablete od 15 mg i 20 mg uzimaju s hranom
- Liječenje predoziranja
- Primjena koagulacijskih testova i njihovo tumačenje
- Da se svim bolesnicima trebaju objasniti:
    - Znakovi i simptomi krvarenja i kada potražiti pomoć liječnika
    - Važnost pridržavanja liječenja
    - Potreba da se tablete od 15 mg i 20 mg uzimaju s hranom
    - Nužnost da uvijek sa sobom nose Karticu s upozorenjima za bolesnika uključenu u svako pakiranje.
    - Potrebu da obavijeste zdravstvene djelatnike da uzimaju Rivaroxaban Accord ako moraju na kirurški zahvat ili invazivni postupak.

Nositelj odobrenja osigurat će da Kartica s upozorenjima za bolesnika, čiji je tekst uključen u dodatak III, bude dostupna u svakom pakiranju lijeka.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA 2,5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/001-008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTERI ILI STRIP

BLISTER ZA 2,5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTERI ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) ZA 2,5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablete

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER ZA 2,5 MG (KALENDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

pon
uto
sri
čet
pet
sub
ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOCU ZA 2,5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
500 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

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

EU/1/20/1488/009-011 (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
SN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
NN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 filmom obloženih tableta
10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/012-020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) ZA 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg tablete

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 10 MG (KALENDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

pon
uto
sri
čet
pet
sub
ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOCU ZA 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 10 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
500 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

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

EU/1/20/1488/021-023 (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

16. UPUTE ZA UPORABU

17. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 10 mg (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

19. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
SN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
NN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA 15 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
42 filmom obloženih tableta
48 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/024-035

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 15 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA (10 x 1 TABLETA, 100 X 1 TABLETA) ZA 15 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg tablete

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 15 MG (KALENDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

pon
uto
sri
čet
pet
sub
ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOCU ZA 15 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
500 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

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

EU/1/20/1488/036-038 (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 15 mg (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
SN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
NN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA 20 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
42 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/040-050

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 20 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 20 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) ZA 20 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 20 mg tablete

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 20 MG (KALENDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 20 mg tablete
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

pon
uto
sri
čet
pet
sub
ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOCU ZA 20 MG

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
500 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

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

EU/1/20/1488/051-053 (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 20 mg (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
SN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)
NN (primjenjivo samo za vanjsku kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu za bocu)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA (42 FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 15 MG I 7 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA OD 20 MG) (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna crvena filmom obložena tableta za 1., 2. i 3. tjedan sadrži 15 mg rivaroksabana.
Jedna tamnocrvena filmom obložena tableta za 4. tjedan sadrži 20 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Svako pakiranje od 49 filmom obloženih tableta sadrži:
42 filmom obloženih tableta od 15 mg rivaroksabana
7 filmom obloženih tableta od 20 mg rivaroksabana

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Pakiranje za početak liječenja

Ovo pakiranje za početak liječenja je samo za prva četiri tjedna liječenja.

DOZIRANJE:
Od 1. do 21. dana: jedna tableta od 15 mg dvaput na dan (jedna tableta od 15 mg ujutro i jedna navečer) s hranom.
Od 22. dana nadalje: jedna tableta od 20 mg jedanput na dan (uzeta svaki dan u isto vrijeme) s hranom.

Od 1. do 21. dana: tableta od 15 mg dvaput na dan (jedna tableta od 15 mg ujutro i jedna navečer) s hranom.
Od 22. dana nadalje: tableta od 20 mg jedanput na dan (uzeta svaki dan u isto vrijeme) s hranom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1488/039

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA (42 FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 15 MG I 7 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA OD 20 MG) (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmom obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna crvena filmom obložena tableta za 1., 2. i 3. tjedan sadrži 15 mg rivaroksabana.
Jedna tamnocrvena filmom obložena tableta za 4. tjedan sadrži 20 mg rivaroksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Svako pakiranje od 49 filmom obloženih tableta sadrži:
42 filmom obloženih tableta od 15 mg rivaroksabana
7 filmom obloženih tableta od 20 mg rivaroksabana

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Pakiranje za početak liječenja

Ovo pakiranje za početak liječenja je samo za prva četiri tjedna liječenja.

Od 1. do 21. dana: tableta od 15 mg dvaput na dan (jedna tableta od 15 mg ujutro i jedna navečer) s hranom.
Od 22. dana nadalje: tableta od 20 mg jedanput na dan (uzeta svaki dan u isto vrijeme) s hranom.

DOZIRANJE i REŽIM DOZIRANJA
Od 1. do 21. dana: jedna tableta od 15 mg dvaput na dan (jedna tableta od 15 mg ujutro i jedna navečer).
Od 22. dana nadalje: jedna tableta od 20 mg jedanput na dan (uzeta svaki dan u isto vrijeme).

Početak liječenja Rivaroxaban Accord 15 mg dvaput na dan prva 3 tjedna
Nastavak liječenja Rivaroxaban Accord 20 mg jedanput na dan od 4. tjedna nadalje Obratite se liječniku u svrhu nastavka liječenja
Uzeti s hranom

Rivaroxaban Accord 15 mg
Početak terapije
15 mg
dvaput na dan
Datum početka
1. TJEDAN, 2. TJEDAN, 3. TJEDAN
DAN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

simbol sunca
simbol mjeseca

Promjena doze
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
jedanput na dan
uzeti svaki dan u isto vrijeme
Datum promjene doze
4. TJEDAN
DAN 22 DAN 23 DAN 24 DAN 25 DAN 26 DAN 27 DAN 28

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA U KARTONSKOM OVITKU (42 FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 15 MG I 7 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA OD 20 MG)

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

Kartica s upozorenjima za bolesnika
Accord
Rivaroxaban Accord 2,5 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)
Rivaroxaban Accord 10 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)
Rivaroxaban Accord 15 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)
Rivaroxaban Accord 20 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)

♦ **Imajte ovu karticu uz sebe u svakom trenutku**
♦ **Pokažite ovu karticu svakom liječniku ili stomatologu prije liječenja**

Ja sam na antikoagulacijskoj terapiji lijekom Rivaroxaban Accord (rivaroksaban)
Ime i prezime:
Adresa:
Datum rođenja:
Tjelesna težina:
Drugi lijekovi/stanja:

U hitnom slučaju molim obavijestite:
Ime i prezime liječnika:
Broj telefona liječnika:
Faksimil liječnika:

Molim također obavijestite:
Ime i prezime:
Broj telefona:
Srodstvo:

Obavijest za liječnike:
♦ INR vrijednosti se ne bi smjele koristiti jer nisu pouzdana mjera antikoagulacijske aktivnosti lijeka Rivaroxaban Accord.

Što trebam znati o lijeku Rivaroxaban Accord?
♦ Rivaroxaban Accord razrjeđuje krv i i tako Vas štiti od stvaranja opasnih krvnih ugrušaka.
♦ Rivaroxaban Accord morate uzimati točno prema uputama liječnika. Kako bi osigurali optimalnu zaštitu od stvaranja krvnih ugrušaka, **nikad nemojte propustiti dozu lijeka.**
♦ Ne smijete prestati uzimati Rivaroxaban Accord bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer se tako može povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka.
♦ Obavijestite svog liječnika ako trenutno uzimate bilo koje druge lijekove, ili ste ih nedavno uzimali ili ih namjeravate početi uzimati, prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord.
♦ Obavijestite liječnika da uzimate lijek Rivaroxaban Accord prije bilo kakve operacije ili invazivnog postupka.

Kada trebam potražiti savjet liječnika?
Prilikom uzimanja antikoagulacijskih lijekova kao što je Rivaroxaban Accord, važno je biti svjestan mogućih nuspojava. Krvarenje je najčešća nuspojava. Ne započinjite uzimati Rivaroxaban Accord bez prethodnog dogovora s liječnikom ako znate da ste izloženi povećanom riziku od krvarenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate neki od znakova ili simptoma krvarenja poput sljedećih:
♦ bol
♦ oticanje ili nelagodu
♦ glavobolju, omaglicu ili slabost
♦ neobično stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, rane kojima treba dugo da prestanu krvariti
♦ menstrualno ili vaginalno krvarenje obilnije nego uobičajeno
♦ krv u mokraći koja može biti ružičasta ili smeđa, crvena ili crna stolica
♦ iskašljavanje krvi ili povraćanje krvi ili sadržaja nalik talogu crne kave

Kako uzimati Rivaroxaban Accord?
♦ Kako bi se osigurala optimalna zaštita, Rivaroxaban Accord
- od 2,5 mg može se uzimati s hranom ili bez nje
- od 10 mg može se uzimati s hranom ili bez nje
- od 15 mg se mora uzimati s hranom
- od 20 mg se mora uzimati s hranom

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord
3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi

Dobivate Rivaroxaban Accord:

- zato što su Vam dijagnosticirali akutni koronarni sindrom (skupinu stanja koja uključuju srčani udar i nestabilnu anginu pektoris, vrstu jake boli u prsnom košu) i dokazano je da su Vam povišene vrijednosti određenih krvnih testova za bolesti srca.
  Rivaroxaban Accord smanjuje rizik od sljedećeg srčanog udara ili smanjuje rizik od umiranja od bolesti povezane sa srcem ili krvnim žilama u odraslih.
  Nećete dobivati samo Rivaroxaban Accord. Liječnik će Vam također reći da uzimate ili:
  - acetilsalicilatnu kiselinu ili
  - acetilsalicilatnu kiselinu uz dodatak klopidogrela tiklopidina.

  ili

- zato što su Vam dijagnosticirali visok rizik od nastanka krvnog ugruška zbog bolesti koronarnih arterija ili bolesti perifernih arterija koja uzrokuje simptome.
  Rivaroxaban Accord smanjuje rizik nastanka krvnih ugrušaka u odraslih (aterotrombotski događaji).
  Nećete dobivati samo Rivaroxaban Accord. Liječnik će Vam također reći da uzimate acetilsalicilatnu kiselinu.
  U određenim slučajevima, ako dobijete Rivaroxaban Accord nakon zahvata otvaranja sužene ili blokirane arterije u nozi kako bi se ponovno uspostavio protok krvi, liječnik Vam također može propisati klopidogrel koji ćete kratkotrajno uzimati zajedno s acetilsalicilnom kiselinom.

Rivaroxaban Accord sadrži djelatnu tvar rivaroksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitromboticima. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord

Nemojte uzimati Rivaroxaban Accord
- ako ste alergični na rivaroksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako prekomjerno krvarite
- ako imate bolest ili stanje nekog organa u tijelu koje povećava rizik od teškog krvarenja (npr. čir na želucu, ozljeda ili krvarenje u mozgu, nedavni kirurški zahvat na mozgu ili očima)
- ako uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), osim kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili kod primanja heparina kroz venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim
- ako imate akutni koronarni sindrom i prethodno ste imali krvarenje ili krvni ugrušak u mozgu (moždani udar)
- ako imate bolest koronarnih arterija ili bolest perifernih arterija i ako ste prije imali krvarenje u mozak (moždani udar) ili blokadu malih arterija koje dovode krv u duboko tkivo mozga (lakunarni moždani udar) ili ako ste u posljednjih mjesec dana imali krvni ugrušak u mozgu (ishemijski, nelakunarni moždani udar)
- ako imate bolest jetre zbog koje je povećan rizik od krvarenja
- ako ste trudni ili ako dojite

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, **nemojte uzimati Rivaroxaban Accord i obavijestite o tome svog liječnika**.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rivaroxaban Accord.
Rivaroxaban Accord se ne smije uzimati u kombinaciji s određenim drugim lijekovima koji smanjuju zgrušavanje krvi kao što su prasugrel ili tikagrelor, osim s acetilsalicilatnom kiselinom i klopidogrelom/tiklopidinom.

Budite posebno oprezni s lijekom Rivaroxaban Accord
- ako imate povećan rizik od krvarenja, što može biti slučaj kod:
  - teške bolesti bubrega, budući da funkcija bubrega može utjecati na količinu lijeka koja djeluje u Vašem tijelu
  - ako uzimate druge lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), kada mijenjate antikoagulacijsko liječenje ili dok dobivate heparin kroz venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord“)
  - poremećaja s krvarenjem
  - vrlo visokog krvnog tlaka, koji nije kontroliran lijekovima
  - bolesti želuca ili crijeva koje mogu rezultirati krvarenjem, npr. upala crijeva ili želuca, ili upala jednjaka npr. zbog gastroezofagealne refluksne bolesti (bolest gdje se želučana kiselina vraća gore u jednjak) ili tumore koji se nalaze u želucu ili crijevima ili spolnom ili mokraćnom traktu
  - tegoba s krvnim žilama u očnoj pozadini (retinopatija)
  - bolesti pluća kada su bronhiji prošireni i ispunjeni gnojem (bronhiektazije) ili prethodnog krvarenja u plućima
  - ako ste stariji od 75 godina
  - ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kilograma
  - ako imate bolest koronarnih arterija s teškim simptomatskim zatajivanjem srca
- ako imate umjetni srčani zalistak
- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Ako se trebate podvrgnuti operaciji:

- vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i poslije operacije točno u vrijeme koje Vam je odredio liječnik.
- ako operacija obuhvaća uvođenje katetera ili injekciju u kralježnicu (npr. radi epiduralne ili spinalne anestezije ili smanjenja bola):
  - vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i nakon injekcije ili uklanjanja katetera točno u ono vrijeme kako Vam je liječnik rekao
  - odmah obavijestite liječnika ako na kraju anestezije osjetite utrnulost ili slabost u nogama ili tegobe s crijevima ili mokraćnim mjehurom jer je u tom slučaju nužna hitna medicinska skrb.

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena lijeka Rivaroxaban Accord u osoba mlađih od 18 godina. Nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ako uzimate
- neke lijekove za gljivične infekcije (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), osim ako ste ih primjenjivali samo na koži
- tablete ketokonazola (primjenjuju se za liječenje Cushingovog sindroma – kada tijelo stvara previše kortizola)
- neke lijekove za bakterijske infekcije (npr. klaritromicin, eritromicin)
- neke antivirusne lijekove za HIV/AIDS (npr. ritonavir)
- druge lijekove koji smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka (npr. enoksaparin, klopidogrel ili antagoniste vitamina K kao što su varfarin i acenokumarol, prasugrel i tikagrelor (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“))
- protuupalne lijekove i lijekove protiv boli (npr. naproksen ili acetilsalicilatnu kiselinu)
- dronedaron, lijek za liječenje nepravilnog srčanog ritma
- neke lijekove za liječenje depresije (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi)

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti pojačan. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.
Ako liječnik smatra da kod Vas postoji povećan rizik za razvoj ulkusa (čira) želuca ili crijeva, može Vam dati preventivnu terapiju protiv ulkusa (čira).

Ako uzimate
- neke lijekove za liječenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi protiv depresije
- rifampicin, antibiotik

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Rivaroxaban Accord i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti Rivaroxaban Accord ako ste trudni ili dojite. Ako postoje izgledi da biste mogli zatrudnjeti, koristite se pouzdanom kontracepcijom za vrijeme dok uzimate Rivaroxaban Accord. Zatrudnite li za vrijeme dok uzimate ovaj lijek, odmah to recite svome liječniku, koji će odlučiti kako smijete biti liječeni.

Upravljanje vozilima i strojevima
Rivaroxaban Accord može izazvati omaglicu (česta nuspojava) ili nesvjesticu (manje česta nuspojava) (pogledajte dio 4, „Moguće nuspojave“). Jave li se u Vas ti simptomi, nemojte voziti, upravljati biciklom niti upravljati bilo kojim alatima ili strojevima.

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu i natrij
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti
Preporučena doza je jedna tableta od 2,5 mg dvaput na dan. Uzmite Rivaroxaban Accord svaki dan u otprilike isto vrijeme (na primjer, jednu tabletu ujutro, a jednu navečer). Ovaj se lijek može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima na koje možete uzeti Rivaroxaban Accord. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja.
Po potrebi, liječnik Vam može dati zdrobljenu Rivaroxaban Accord tabletu kroz želučanu sondu.

Nećete dobivati samo Rivaroxaban Accord.
Liječnik će Vam također reći da uzimate acetilsalicilatnu kiselinu. Ako dobijete Rivaroxaban Accord nakon akutnog koronarnog sindroma, liječnik Vam može reći da uzimate i klopidogrel ili tiklopidin.

U određenim slučajevima, ako dobijete Rivaroxaban Accord nakon zahvata otvaranja sužene ili blokirane arterije u nozi kako bi se ponovno uspostavio protok krvi, liječnik Vam također može propisati klopidogrel koji ćete kratkotrajno uzimati zajedno s acetilsalicilnom kiselinom.

Liječnik će Vam reći koliko tableta da uzimate (obično od 75 do 100 mg acetilsalicilatne kiseline na dan ili dnevnu dozu od 75 do 100 mg acetilsalicilatne kiseline uz dnevnu dozu od 75 mg klopidogrela ili uobičajenu dnevnu dozu tiklopidina).

Kada početi s lijekom Rivaroxaban Accord
Liječenje lijekom Rivaroxaban Accord nakon akutnog koronarnog sindroma mora se započeti čim to bude moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kad bi se uobičajeno prekinula parenteralna (putem injekcije) antikoagulacijska terapija.
Ako Vam je dijagnosticirana bolest koronarnih arterija ili bolest perifernih arterija, liječnik će Vam reći kada da počnete liječenje lijekom Rivaroxaban Accord.
Liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti s liječenjem.

Ako uzmete više lijeka Rivaroxaban Accord nego što ste trebali
Ako uzmete previše tableta lijeka Rivaroxaban Accord, odmah se obratite liječniku**.** Uzimanje prevelike količine lijeka Rivaroxaban Accord povećava rizik od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Rivaroxaban Accord
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Rivaroxaban Accord
Uzimajte Rivaroxaban Accord redovito i onoliko dugo koliko Vam to propisuje liječnik.

Nemojte prekinuti uzimati Rivaroxaban Accord a da najprije ne porazgovarate s liječnikom. Ako prestanete uzimati ovaj lijek, to Vam može povećati rizik od drugog srčanog ili moždanog udara ili Vam se može povisiti rizik od umiranja od bolesti povezane sa srcem ili krvnim žilama.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvnih ugrušaka, Rivaroxaban Accord može prouzročiti krvarenje, koje može biti potencijalno opasno po život. Prekomjerno krvarenje može dovesti do iznenadnog pada krvnog tlaka (šok). U nekim slučajevima krvarenja ne moraju biti vidljiva.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Znakovi krvarenja**
  - krvarenje u mozak ili unutar lubanje (simptomi mogu uključivati glavobolju, slabost jedne strane tijela, povraćanje, napadaje, smanjenu razinu svijesti i ukočenost vrata. Opasno medicinsko stanje. Potrebna je hitna medicinska pomoć!)
  - dugotrajno ili prekomjerno krvarenje
  - iznimnu slabost, umor, bljedilo, omaglicu, glavobolju, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili anginu pektoris

Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti način Vašeg liječenja.

- **Znakovi teških kožnih reakcija**
  - intenzivni kožni osip koji se širi, stvaranje mjehurića ili lezije sluznice, npr. u ustima ili očima (Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza).
  - reakcija na lijek koja uzrokuje osip, vrućicu, upalu unutarnjih organa, promjene koje se odnose na krv i sustavnu bolest (DRESS sindrom).

  Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).

- **Znakovi teških alergijskih reakcija**
  - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje; koprivnjača i otežano disanje; nagli pad krvnog tlaka.

  Učestalost teških alergijskih reakcija su vrlo rijetke (anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok; mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba) i manje česte (angioedem i alergijski edem; mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ukupni popis mogućih nuspojava

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, zbog čega koža može postati blijeda, a može uzrokovati i slabost ili nedostatak zraka
- krvarenje u želucu ili crijevima, krvarenje u mokraćnom i spolnom sustavu (uključujući krv u urinu i obilno menstrualno krvarenje), krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni
- krvarenje u oku (uključujući krvarenje iz bjeloočnica)
- krvarenje u tkiva ili u tjelesne šupljine (hematom, modrice)
- iskašljavanje krvi
- krvarenje iz kože ili ispod kože
- krvarenje nakon kirurškog zahvata
- curenje krvi ili tekućine iz kirurške rane
- oticanje udova
- bol u udovima

- oštećena funkcija bubrega (može se vidjeti na testovima koje provodi Vaš liječnik)
- vrućica
- bol u trbuhu, probavne tegobe, mučnina ili povraćanje, zatvor, proljev
- nizak krvni tlak (simptomi mogu biti osjećaj omaglice ili nesvjestice prilikom ustajanja)
- smanjenje opće snage i energije (slabost, umor), glavobolja, omaglica
- osip, svrbež kože
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krvarenje u mozak ili unutar lubanje (vidjeti gore, znakovi krvarenja)
- krvarenje u zglob koje uzrokuje bol i oticanje
- trombocitopenija (smanjen broj trombocita, stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- alergijske reakcije, uključujući alergijske reakcije na koži
- oštećenje funkcije jetre (može se vidjeti na pretragama koje radi Vaš liječnik)
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti bilirubina, nekih gušteračinih ili jetrenih enzima ili povećan broj trombocita
- nesvjestica
- loše osjećanje
- ubrzani otkucaji srca
- suha usta
- koprivnjača

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- krvarenje u mišiće
- kolestaza (smanjen protok žuči), hepatitis koji uključuje oštećenje jetrenih stanica (upala jetre, uključujući oštećenje jetre)
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- lokalizirano oticanje
- nakupljanje krvi (hematom) u preponama kao komplikacija u srčanom postupku u kojem se uvodi kateter u arteriju noge (pseudoaneurizma)

Vrlo rijetko (može se javiti u 1 na 10 000 osoba)
- nakupljanje eozinofila, vrste bijelih granulocitnih krvnih stanica koje izazivaju upalu u plućima (eozinofilna pneumonija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajivanje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrezima, ponekad uz pojavu krvi u mokraći, što dovodi do poremećaja rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa)
- povećan tlak u mišićima nogu ili ruku nakon krvarenja, što uzrokuje bol, oticanje, promjenu osjeta, utrnulost ili paralizu (kompartment sindrom nakon krvarenja)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika**.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakom blisteru ili boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivaroxaban Accord sadrži
- Djelatna je tvar rivaroksaban. Jedna tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.
- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Kako Rivaroxaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja
Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete su svijetložute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL4“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rivaroxaban Accord filmom obložene tablete pakirane su u prozirne PVC/aluminij blistere dostupne kao:
- blister s 28, 56, 98, 100, 168 ili 196 tableta ili
- perforirani blisteri s jediničnim dozama od 10 x 1 ili 100 x 1 tablete.

Rivaroxaban Accord filmom obložene tablete dostupne su i u HDPE bocama koje sadrže 30, 90 ili 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rivaroxaban Accord 10 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord
3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi

Rivaroxaban Accord sadrži djelatnu tvar rivaroksaban i koristi se u odraslih za
- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglob. Liječnik Vam je propisao ovaj lijek jer ste nakon operacije izloženi većem riziku od stvaranja krvnih ugrušaka.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Rivaroxaban Accord pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitromboticima. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord

Nemojte uzimati Rivaroxaban Accord
- ako ste alergični na rivaroksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako prekomjerno krvarite
- ako imate bolest ili stanje nekog organa u tijelu koje povećava rizik od teškog krvarenja (npr. čir na želucu, ozljeda ili krvarenje u mozgu, nedavni kirurški zahvat na mozgu ili očima)
- ako uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), osim kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili kod primanja heparina kroz venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim
- ako imate bolest jetre zbog koje je povećan rizik od krvarenja
- ako ste trudni ili dojite

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, **nemojte uzimati Rivaroxaban Accord i obavijestite o tome svog liječnika**.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rivaroxaban Accord.

Budite posebno oprezni s lijekom Rivaroxaban Accord

- ako imate povećan rizik od krvarenja, što može biti slučaj kod:
  - umjerene ili teške bolesti bubrega, s obzirom na to da Vaša funkcija bubrega može utjecati na količinu lijeka koji djeluje u Vašem tijelu
  - ako uzimate druge lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), kada mijenjate antikoagulacijsko liječenje ili dok dobivate heparin kroz venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord“)
  - poremećaja s krvarenjem
  - vrlo visokog krvnog tlaka, koji nije kontroliran lijekovima
  - bolesti želuca ili crijeva koja mogu rezultirati krvarenjem, npr. upala crijeva ili želuca, ili upala jednjaka npr. zbog gastroezofagealne refluksne bolesti (bolest gdje se želučana kiselina vraća gore u jednjak) ili tumore koji se nalaze u želucu ili crijevima ili spolnom ili mokraćnom traktu
  - tegoba s krvnim žilama u očnoj pozadini (retinopatija)
  - bolesti pluća kada su bronhiji prošireni i ispunjeni gnojem (bronhiektazije), ili prethodnog krvarenja u plućima
- ako imate umjetni srčani zalistak
- ako Vaš liječnik ocijeni da Vam je krvni tlak nestabilan ili ako je planirano drugo liječenje ili kirurški zahvat da bi se odstranio krvni ugrušak iz pluća.
- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Ako se trebate podvrgnuti operaciji:

- vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i poslije operacije točno u vrijeme koje Vam je odredio liječnik.
- Ako operacija obuhvaća uvođenje katetera ili injekciju u kralježnicu (npr. radi epiduralne ili spinalne anestezije ili smanjenja bola):
  - vrlo je važno da Rivaroxaban Accord točno u ono vrijeme kako Vam je liječnik rekao
  - odmah obavijestite liječnika ako na kraju anestezije osjetite utrnulost ili slabost u nogama ili tegobe s crijevima ili s mokraćnim mjehurom jer je u tom slučaju nužna hitna medicinska skrb.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Rivaroxaban Accord **u osoba mlađih od 18 godina.** Nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ako uzimate:

- neke lijekove za gljivične infekcije (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), osim ako ste ih primjenjivali samo na koži
- tablete ketokonazola (primjenjuju se za liječenje Cushingovog sindroma – kada tijelo stvara previše kortizola)
- neke lijekove za bakterijske infekcije (npr. klaritromicin, eritromicin)
- neke antivirusne lijekove za HIV/AIDS (npr. ritonavir)
- druge lijekove koji smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka (npr. enoksaparin, klopidogrel ili antagoniste vitamina K kao što su varfarin i acenokumarol)
- protuupalne lijekove i lijekove protiv bola (npr. naproksen ili acetilsalicilatnu kiselinu)

- dronedaron, lijek za liječenje abnormalnog srčanog ritma
- neke lijekove za liječenje depresije (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi)

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord, jer njegov učinak može biti pojačan. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.
Ako liječnik smatra da kod Vas postoji povećan rizik za razvoj ulkusa (čira) želuca ili crijeva, može Vam dati preventivnu terapiju protiv ulkusa (čira).

Ako uzimate:
- neke lijekove za liječenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi za depresiju
- rifampicin, antibiotik

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego što počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Rivaroxaban Accord i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti Rivaroxaban Accord ako ste trudni ili ako dojite. Ako postoje izgledi da biste mogli zatrudnjeti, koristite se pouzdanom kontracepcijom za vrijeme dok uzimate Rivaroxaban Accord. Zatrudnite li dok uzimate ovaj lijek, odmah recite svom liječniku, koji će odlučiti kako smijete biti liječeni.

Upravljanje vozilima i strojevima
Rivaroxaban Accord može izazvati omaglicu (česta nuspojava) ili nesvjesticu (manje česta nuspojava) (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Jave li se u Vas ti simptomi, nemojte voziti, upravljati biciklom niti upravljati bilo kojim alatima ili strojevima.

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu i natrij
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti
- Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglob
  Preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan**.**

- Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i u krvnim žilama pluća i prevenciju ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka
  Nakon najmanje 6 mjeseci liječenja krvnih ugrušaka, preporučena doza je ili jedna tableta od 10 mg jedanput na dan ili jedna tableta od 20 mg jedanput na dan. Liječnik Vam je propisao Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan.

Tabletu progutajte, po mogućnosti s vodom.
Rivaroxaban Accord se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima na koje možete uzeti Rivaroxaban Accord. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja.
Po potrebi, liječnik Vam može dati zdrobljenu Rivaroxaban Accord tabletu kroz želučanu sondu.
Kada uzimati Rivaroxaban Accord
Tabletu uzimajte svaki dan, sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.
Nastojte tabletu uzeti svakog dana u isto vrijeme, kako bi Vam to pomoglo da ih ne zaboravite uzeti.
Liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti s liječenjem.

Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglob:
Prvu tabletu uzmite 6-10 sati nakon operacije.
Ako ste imali veliku operaciju kuka, tablete je uobičajeno uzimati 5 tjedana.
Ako ste imali veliku operaciju koljena, tablete je uobičajeno uzimati 2 tjedna**.**

Ako uzmete više lijeka Rivaroxaban Accord nego što ste trebali
Ako ste uzeli previše tableta Rivaroxaban Accord, odmah se javite svome liječniku. Uzimanje previše tableta Rivaroxaban Accord povećava rizik od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Rivaroxaban Accord
Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Iduću tabletu uzmite sljedeći dan, a potom nastavite uzimati tabletu jedanput na dan, kao i inače.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Rivaroxaban Accord
Nemojte prestati uzimati Rivaroxaban Accord a da prije toga ne razgovarate sa svojim liječnikom jer Rivaroxaban Accord sprječava razvoj ozbiljnog stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i ostali slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvih ugrušaka, i Rivaroxaban Accord može prouzročiti krvarenje, koje može biti potencijalno opasno po život. Prekomjerno krvarenje može dovesti do iznenadnog pada krvnog tlaka (šoka). U nekim slučajevima ta krvarenja ne moraju biti vidljiva.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
- **Znakovi krvarenja**
  - krvarenje u mozak ili unutar lubanje (simptomi mogu uključivati glavobolju, slabost jedne strane tijela, povraćanje, napadaje, smanjenu razinu svijesti i ukočenost vrata. Opasno medicinsko stanje. Potrebna je hitna medicinska pomoć!)
  - dugotrajno ili prekomjerno krvarenje
  - iznimnu slabost, umor, bljedilo, omaglicu, glavobolju, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili anginu pektoris

Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti način Vašeg liječenja.
- **Znakovi teških kožnih reakcija**
  - intenzivni kožni osip koji se širi, stvaranje mjehurića ili lezije sluznice, npr. u ustima ili očima (Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza).
  - reakcija na lijek koja uzrokuje osip, vrućicu, upalu unutarnjih organa, promjene koje se odnose na krv i sustavnu bolest (DRESS sindrom).

  Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).

- **Znakovi teških alergijskih reakcija**
  - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje; koprivnjača i otežano disanje; nagli pad krvnog tlaka.

  Učestalost teških alergijskih reakcija su vrlo rijetke (anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok; mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba) i manje česte (angioedem i alergijski edem; mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ukupni popis mogućih nuspojava
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, zbog čega koža može postati blijeda, a može uzrokovati slabost ili nedostatak zraka
- krvarenje u želucu ili crijevima, krvarenje u mokraćnom i spolnom sustavu (uključujući krv u urinu i obilno menstrualno krvarenje), krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni
- krvarenje u oko (uključujući krvarenje iz bjeloočnica)
- krvarenje u tkiva ili neku tjelesnu šupljinu (hematom, modrice)
- iskašljavanje krvi
- krvarenje iz kože ili ispod kože
- krvarenje nakon kirurškog zahvata
- curenje krvi ili tekućine iz kirurške rane
- oticanje udova
- bol u udovima
- oštećenje funkcije bubrega (može se vidjeti iz pretraga koje obavlja liječnik)
- vrućica
- bol u trbuhu, probavne tegobe, mučnina ili povraćanje, zatvor, proljev
- nizak krvni tlak (simptomi mogu biti osjećaj omaglice ili nesvjestica prilikom ustajanja)
- smanjenje opće snage i energije (slabost, umor), glavobolja, omaglica
- osip, svrbež kože
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti nekih enzima jetre

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krvarenje u mozak ili unutar lubanje (vidjeti gore, znakovi krvarenja)
- krvarenje u zglobu koje uzrokuje bol i oticanje
- trombocitopenija (smanjen broj trombocita, stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- alergijske reakcije, uključujući alergijske reakcije kože
- oštećenje funkcije jetre (može se vidjeti iz pretraga koje obavlja liječnik)
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti bilirubina, nekih gušteračinih ili jetrenih enzima ili povećan broj trombocita
- nesvjestica
- loše osjećanje
- ubrzan rad srca
- suha usta
- koprivnjača

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- krvarenje u mišiće
- kolestaza (smanjen protok žuči), hepatitis koji uključuje oštećenje jetrenih stanica (upala jetre, uključujući oštećenje jetre)
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- lokalizirano oticanje
- nakupljanje krvi (hematom) u preponama kao komplikacija postupka na srcu kod kojeg se kateter uvodi u arteriju noge (pseudoaneurizma)

Vrlo rijetko (može se javiti u 1 na 10 000 osoba)
- nakupljanje eozinofila, vrste bijelih granulocitnih krvnih stanica koje izazivaju upalu u plućima (eozinofilna pneumonija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- zatajenje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrezima, ponekad uz pojavu krvi u mokraći, što dovodi do poremećaja rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa)
- povećan tlak u mišićima nogu ili ruku nakon krvarenja, što uzrokuje bol, oticanje, promjenu osjeta, utrnulost ili paralizu (kompartment sindrom nakon krvarenja)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika**.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakom blisteru ili boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivaroxaban Accord sadrži

- Djelatna je tvar rivaroksaban. Jedna tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.
- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Kako Rivaroxaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Rivaroxaban Accord 10 mg filmom obložene tablete su svijetloružičaste do ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rivaroxaban Accord filmom obložene tablete pakirane su u prozirne PVC/aluminij blistere dostupne kao:

- blister s 5, 10, 14, 28, 30, 98 ili 100 tableta ili
- perforirani blisteri s jediničnim dozama od 10 x 1 ili 100 x 1 tablete.

Rivaroxaban Accord filmom obložene tablete dostupne su i u HDPE bocama koje sadrže 30, 90 ili 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete
Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete
rivaroksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord
3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi

Rivaroxaban Accord sadrži djelatnu tvar rivaroksaban i koristi se u odraslih za:
- Sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u tijelu ako imate oblik nepravilnog srčanog ritma koji se zove nevalvularna fibrilacija atrija.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

- Rivaroxaban Accord se primjenjuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg ili više za: liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u venama ili u krvnim žilama pluća, nakon početnog liječenja u trajanju od najmanje 5 dana lijekovima koji se daju injekcijom i koriste se za liječenje krvnih ugrušaka.

Rivaroxaban Accord pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombotici. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord

Nemojte uzimati Rivaroxaban Accord
- ako ste alergični na rivaroksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako prekomjerno krvarite
- ako imate bolest ili stanje nekog organa u tijelu koji povećavaju rizik od teškog krvarenja (npr. čir na želucu, ozljedu mozga ili krvarenje u mozgu, nedavni kirurški zahvati na mozgu ili očima)
- ako uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), osim kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili kod primanja heparina kroz venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim.
- ako imate bolest jetre zbog koje je povećan rizik od krvarenja
- ako ste trudni ili ako dojite

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, nemojte uzimati **Rivaroxaban Accord i obavijestite o tome svog liječnika**.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rivaroxaban Accord.

Budite posebno oprezni s lijekom Rivaroxaban Accord
- ako imate povećan rizik od krvarenja, što može biti slučaj kod:
  - teške bolesti bubrega u odraslih i umjerene ili teške bolesti bubrega u djece i adolescenata, s obzirom na to da Vaša funkcija bubrega može utjecati na količinu lijeka koji djeluje u Vašem tijelu
  - ako uzimate druge lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin) kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili dok primate heparin kroz postavljeni venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord“)
  - poremećaja s krvarenjem
  - vrlo visokog krvnog tlaka, koji nije kontroliran lijekovima
  - bolesti želuca ili crijeva koja mogu rezultirati krvarenjem, npr. upala crijeva ili želuca, ili upala jednjaka npr. zbog gastroezofagealne refluksne bolesti (bolest gdje se želučana kiselina vraća gore u jednjak) ili tumore koji se nalaze u želucu ili crijevima ili spolnom ili mokraćnom traktu
  - tegoba s krvnim žilama u očnoj pozadini (retinopatija)
  - bolesti pluća kada su bronhiji prošireni i ispunjeni gnojem (bronhiektazije), ili prethodnog krvarenja u plućima
- ako imate umjetni srčani zalistak
- ako Vaš liječnik ocijeni da Vam je krvni tlak nestabilan ili ako je planirano drugo liječenje ili kirurški zahvat da bi se odstranio krvni ugrušak iz pluća
- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Ako se trebate podvrgnuti operaciji:
- vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i poslije operacije točno u vrijeme koje Vam je odredio liječnik.
- ako operacija obuhvaća uvođenje katetera ili injekciju u kralježnicu (npr. radi epiduralne ili spinalne anestezije ili smanjenja bola):
  - vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i nakon injekcije ili uklanjanja katetera točno u ono vrijeme kako Vam je liječnik rekao
  - odmah obavijestite liječnika ako na kraju anestezije osjetite utrnulost ili slabost u nogama ili tegobe sa crijevima ili mokraćnim mjehurom jer je u tom slučaju nužna hitna medicinska skrb.

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena lijeka Rivaroxaban Accord **u djece tjelesne težine manje od 30 kg**. Nema dovoljno informacija o primjeni lijeka Rivaroxaban Accord u djece i adolescenata u indikacijama za odrasle.

Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ako uzimate:
- neke lijekove za gljivične infekcije (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), osim ako ste ih primjenjivali samo na koži
- tablete ketokonazola (primjenjuju se za liječenje Cushingovog sindroma – kada tijelo stvara previše kortizola)
- neke lijekove za bakterijske infekcije (npr. klaritromicin, eritromicin)
- neke antivirusne lijekove za HIV/AIDS (npr. ritonavir)
- druge lijekove koji smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka (npr. enoksaparin, klopidogrel ili antagoniste vitamina K kao što su varfarin i acenokumarol)
- protuupalne lijekove i lijekove protiv boli (npr. naproksen ili acetilsalicilatnu kiselinu)
- dronedaron, lijek za liječenje abnormalnog srčanog ritma
- neke lijekove za liječenje depresije (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi)

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti pojačan. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.
Ako liječnik smatra da kod Vas postoji povećan rizik za razvoj ulkusa (čira) želuca ili crijeva, može Vam dati preventivnu terapiju protiv ulkusa (čira).

Ako uzimate:
- neke lijekove za liječenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi protiv depresije
- rifampicin, antibiotik

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Rivaroxaban Accord i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti Rivaroxaban Accord ako ste trudni ili dojite**.** Ako postoje izgledi da biste mogli zatrudnjeti, koristite se pouzdanom kontracepcijom za vrijeme dok uzimate Rivaroxaban Accord. Zatrudnite li za vrijeme dok uzimate ovaj lijek, odmah to recite svome liječniku, koji će odlučiti kako smijete biti liječeni.

Upravljanje vozilima i strojevima
Rivaroxaban Accord može izazvati omaglicu (česta nuspojava) i nesvjesticu (manje česta nuspojava) (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Jave li se u Vas ti simptomi, nemojte voziti, upravljati biciklom niti upravljati bilo kojim alatima ili strojevima.

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu i natrij
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Rivaroxaban Accord morate uzeti zajedno s obrokom.
Progutajte tabletu (tablete), po mogućnosti s vodom.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima na koje možete uzeti Rivaroxaban Accord. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja. Nakon toga odmah treba uslijediti hrana.
Po potrebi, liječnik Vam može dati zdrobljenu Rivaroxaban Accord tabletu kroz želučanu sondu.

Koliko uzeti

- **Odrasli**
  - Za sprječavanje krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u Vašem tijelu
    Preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord od 20 mg jedanput na dan.
    Ako imate probleme s bubrezima, doza se može sniziti na jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord od 15 mg jedanput na dan.

    Ako trebate postupak liječenja začepljenih krvnih žila u Vašem srcu (koji se naziva perkutana koronarna intervencija – PCI s postavljanjem potpornice (stenta)), postoje ograničeni dokazi za smanjenje doze na jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord 15 mg jedanput na dan (ili jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord 10 mg jedanput na dan ako imate problema s bubrezima) dodatno uz antiagregacijski lijek kao što je klopidogrel.

  - Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i u krvnim žilama pluća i prevenciju ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka
    Preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord od 15 mg dvaput na dan kroz prva 3 tjedna. Nakon trotjednog liječenja, preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord od 20 mg jedanput na dan.
    Nakon najmanje 6 mjeseci liječenja krvnih ugrušaka, liječnik može odlučiti da Vas nastavi liječiti ili jednom tabletom od 10 mg jedanput na dan ili jednom tabletom od 20 mg jedanput na dan.
    Ako imate problema s bubrezima i uzimate jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord od 20 mg jedanput na dan, Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu lijeka nakon 3 tjedna na jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord od 15 mg jedanput na dan ako je rizik od krvarenja veći nego rizik od dobivanja drugog krvnog ugruška.

- **Djeca i adolescenti**
  Doza lijeka Rivaroxaban Accord ovisi o tjelesnoj težini i izračunat će je liječnik.
  - Preporučena doza za djecu i adolescente **tjelesne težine između 30 kg i manje od 50 kg** je jedna **Rivaroxaban Accord 15 mg tableta** jedanput na dan.
  - Preporučena doza za djecu i adolescente **tjelesne težine 50 kg ili više** je jedna **Rivaroxaban Accord 20 mg tableta** jedanput na dan.

Uzmite svaku dozu lijeka Rivaroxaban Accord s pićem (npr. vodom ili sokom) tijekom obroka.
Uzimajte tablete svaki dan u približno isto vrijeme. Možete postaviti alarm da Vas podsjeti.
Za roditelje ili skrbnike: molimo promatrajte dijete kako biste bili sigurni da je uzeta cijela doza.

Budući da se doza lijeka Rivaroxaban Accord temelji na tjelesnoj težini, važno je odlaziti na dogovorene liječničke preglede jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu kako se mijenja tjelesna težina.
Nikad nemojte sami prilagođavati dozu lijeka Rivaroxaban Accord. Dozu će prilagoditi liječnik ako to bude potrebno.

Nemojte lomiti tabletu kako biste dobili dio doze sadržane u tableti. Ako je potrebna niža doza, upotrijebite drugi oblik lijeka: granule rivaroksabana za oralnu suspenziju koja je dostupna na tržištu. Za djecu i adolescente koji ne mogu progutati cijelu tabletu, upotrijebite rivaroksaban granule za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije dostupna, možete zdrobiti Rivaroxaban Accord tabletu i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja. Nakon te mješavine treba uzeti hranu. Ako je potrebno, liječnik također može dati zdrobljenu Rivaroxaban Accord tabletu kroz želučanu sondu.

Ako ispljunete dozu ili povratite
- manje od 30 minuta nakon što ste uzeli Rivaroxaban Accord, uzmite novu dozu.
- više od 30 minuta nakon što ste uzeli Rivaroxaban Accord, nemojte uzeti novu dozu. U tom slučaju uzmite sljedeću dozu lijeka Rivaroxaban Accord u uobičajeno vrijeme.

Ako nakon uzimanja lijeka Rivaroxaban Accord opetovano ispljunete dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Kada uzimati Rivaroxaban Accord
Uzimajte tabletu (tablete) svaki dan dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.
Nastojte tabletu (tablete) uzimati svakoga dana u isto vrijeme, kako bi Vam to pomoglo da ih ne zaboravite uzeti.
Liječnik će odlučiti o duljini trajanja terapije.

Za sprječavanje krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u Vašem tijelu:
Ako Vaši srčani otkucaji trebaju biti vraćeni u normalu postupkom koji se zove kardioverzija, uzmite Rivaroxaban Accord u vrijeme koje Vam je rekao Vaš liječnik.

Ako uzmete više lijeka Rivaroxaban Accord nego što ste trebali
Ako uzmete previše tableta Rivaroxaban Accord, odmah se obratite liječniku**.** Uzimanje prevelike količine lijeka Rivaroxaban Accord povećava rizik od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Rivaroxaban Accord
- Odrasli, djeca i adolescenti:
  Ako uzimate jednu tabletu od 20 mg ili jednu tabletu od 15 mg jedanput na dan, a zaboravili ste uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu u jednom danu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Iduću tabletu uzmite sljedeći dan, a potom nastavite uzimati jednu tabletu jedanput na dan.

- Odrasli:
  Ako uzimate jednu tabletu od 15 mg dvaput na dan i zaboravili ste popiti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Nemojte uzeti više od dvije tablete od 15 mg u jednom danu. Ako zaboravite uzeti dozu, možete istovremeno uzeti dvije tablete od 15 mg kako biste došli do ukupno dvije tablete (30 mg) na dan. Idućeg dana morate nastaviti s uzimanjem jedne tablete od 15 mg dvaput na dan.

Ako prestanete uzimati Rivaroxaban Accord
Nemojte prestati uzimati Rivaroxaban Accord a da najprije ne porazgovarate s liječnikom jer Rivaroxaban Accord liječi i sprječava ozbiljna stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvnih ugrušaka, i Rivaroxaban Accord može prouzročiti krvarenje, koje može biti potencijalno opasno po život. Prekomjerno

krvarenje može dovesti do iznenadnog pada krvnog tlaka (šok). U nekim slučajevima krvarenja ne moraju biti vidljiva.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Znakovi krvarenja**
  - krvarenje u mozak ili unutar lubanje (simptomi mogu uključivati glavobolju, slabost jedne strane tijela, povraćanje, napadaje, smanjenu razinu svijesti i ukočenost vrata. Opasno medicinsko stanje. Potrebna je hitna medicinska pomoć!)
  - dugotrajno ili prekomjerno krvarenje
  - iznimnu slabost, umor, bljedilo, omaglicu, glavobolju, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili anginu pektoris

Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti način Vašeg liječenja.

- **Znakovi teških kožnih reakcija**
  - intenzivni kožni osip koji se širi, stvaranje mjehurića ili lezije sluznice, npr. u ustima ili očima (Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza).
  - reakcija na lijek koja uzrokuje osip, vrućicu, upalu unutarnjih organa, promjene koje se odnose na krv i sustavnu bolest (DRESS sindrom).

  Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).

- **Znakovi teških alergijskih reakcija**
  - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje; koprivnjača i otežano disanje; nagli pad krvnog tlaka.

  Učestalost teških alergijskih reakcija su vrlo rijetke (anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok; mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba) i manje česte (angioedem i alergijski edem; mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ukupni popis mogućih nuspojava opaženih u odraslih, djece i adolescenata

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, zbog čega koža može postati blijeda, a može uzrokovati i slabost ili nedostatak zraka
- krvarenje u želucu ili crijevima, krvarenje u mokraćnom i spolnom sustavu (uključujući krv u urinu i obilno menstrualno krvarenje), krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni
- krvarenje u oku (uključujući krvarenje iz bjeloočnica)
- krvarenje u tkiva ili u tjelesne šupljine (hematom, modrica)
- iskašljavanje krvi
- krvarenje iz kože ili ispod kože
- krvarenje nakon kirurškog zahvata
- curenje krvi ili tekućine iz kirurške rane
- oticanje udova
- bol u udovima
- oštećena funkcija bubrega (može se vidjeti na testovima koje provodi Vaš liječnik)
- vrućica
- bol u trbuhu, probavne tegobe, mučnina ili povraćanje, zatvor, proljev
- nizak krvni tlak (simptomi mogu biti osjećaj omaglice ili nesvjestice prilikom ustajanja)
- smanjenje opće snage i energije (slabost, umor), glavobolja, omaglica
- osip, svrbež kože
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krvarenje u mozak ili unutar lubanje (vidjeti gore, znakovi krvarenja)
- krvarenje u zglobu koje uzrokuje bol i oticanje
- trombocitopenija (smanjen broj trombocita, stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- alergijske reakcije, uključujući alergijske reakcije na koži

- oštećenje funkcije jetre (može se vidjeti iz pretraga koje obavlja liječnik)
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti bilirubina, nekih gušteračinih ili jetrenih enzima ili povećan broj trombocita
- nesvjestica
- loše osjećanje
- ubrzani otkucaji srca
- suha usta
- koprivnjača

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- krvarenje u mišiće
- kolestaza (smanjen protok žuči), hepatitis koji uključuje oštećenje jetrenih stanica (upala jetre, uključujući oštećenje jetre)
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- lokalizirano oticanje
- nakupljanje krvi (hematom) u preponi kao komplikacija u srčanom postupku u kojem se uvodi kateter u arteriju noge (pseudoaneurizma)

Vrlo rijetko (može se javiti u 1 na 10 000 osoba)
- nakupljanje eozinofila, vrste bijelih granulocitnih krvnih stanica koje izazivaju upalu u plućima (eozinofilna pneumonija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- zatajenje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrezima, ponekad uz pojavu krvi u mokraći, što dovodi do poremećaja rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa)
- povećan tlak u mišićima nogu ili ruku nakon krvarenja, što uzrokuje bol, oticanje, promjenu osjeta, utrnulost ili paralizu (kompartment sindrom nakon krvarenja)

Nuspojave u djece i adolescenata
Nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Rivaroxaban Accord uglavnom su bile slične po tipu onima opaženim u odraslih i pretežno su bile blage do umjerene težine.

Nuspojave koje su češće bile opažene u djece i adolescenata:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- vrućica
- krvarenje iz nosa
- povraćanje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- ubrzan rad srca
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje vrijednosti bilirubina (žučnog pigmenta)
- trombocitopenija (nizak broj krvnih pločica; to su stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- obilno menstruacijsko krvarenje

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje jednog oblika bilirubina (direktni bilirubin, žučni pigment)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika**.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakom blisteru ili boci iza oznake EXP.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivaroxaban Accord sadrži
- Djelatna je tvar rivaroksaban. Jedna tableta sadrži 15 mg ili 20 mg rivaroksabana.
- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Kako Rivaroxaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Rivaroxaban Accord 15 mg: crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 5,00 mm, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj strani i brojem „2“ na drugoj strani.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete pakirane su u prozirne PVC/aluminij blistere dostupne kao:
- blister s 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ili 100 tableta ili
- perforirani blisteri s jediničnim dozama od 10 x 1 ili 100 x 1 tablete.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete dostupne su i u HDPE bocama koje sadrže 30, 90 ili 500 tableta.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tamnocrvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete pakirane su u prozirne PVC/aluminij blistere dostupne kao:
- blister s 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ili 100 tableta ili

- perforirani blisteri s jediničnim dozama od 10 x 1 ili 100 x 1 tablete.

Rivaroxaban Accord filmom obložene tablete dostupne su i u HDPE bocama koje sadrže 30, 90 ili 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete
Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete

Pakiranje za početak liječenja
Nije za primjenu u djece.
rivaroksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord
3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rivaroxaban Accord i za što se koristi

Rivaroxaban Accord sadrži djelatnu tvar rivaroksaban i koristi se u odraslih za:
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Rivaroxaban Accord pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombotici. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord

Nemojte uzimati Rivaroxaban Accord
- ako ste alergični na rivaroksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako prekomjerno krvarite
- ako imate bolest ili stanje nekog organa u tijelu koji povećavaju rizik od teškog krvarenja (npr. čir na želucu, ozljedu mozga ili krvarenje u mozgu, nedavni kirurški zahvati na mozgu ili očima)
- ako uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin), osim kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili kod primanja heparina kroz postavljeni venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim.
- ako imate bolest jetre zbog koje je povećan rizik od krvarenja
- ako ste trudni ili ako dojite

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, **nemojte uzimati Rivaroxaban Accord i obavijestite o tome svog liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rivaroxaban Accord.

Budite posebno oprezni s lijekom Rivaroxaban Accord
- ako imate povećan rizik od krvarenja, što može biti slučaj kod:
  - teške bolesti bubrega, s obzirom na to da Vaša funkcija bubrega može utjecati na količinu lijeka koji djeluje u Vašem tijelu
  - ako uzimate druge lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ili heparin) kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili dok primate heparin kroz postavljeni venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord“)
  - poremećaja s krvarenjem
  - vrlo visokog krvnog tlaka, koji nije kontroliran lijekovima
  - bolesti želuca ili crijeva koja mogu rezultirati krvarenjem, npr. upala crijeva ili želuca, ili upala jednjaka npr. zbog gastroezofagealne refluksne bolesti (bolest gdje se želučana kiselina vraća gore u jednjak) ili tumore koji se nalaze u želucu ili crijevima ili spolnom ili mokraćnom traktu
  - tegoba s krvnim žilama u očnoj pozadini (retinopatija)
  - bolesti pluća kada su bronhiji prošireni i ispunjeni gnojem (bronhiektazije), ili prethodnog krvarenja u plućima
- ako imate umjetni srčani zalistak
- ako Vaš liječnik ocijeni da Vam je krvni tlak nestabilan ili ako je planirano drugo liječenje ili kirurški zahvat da bi se odstranio krvni ugrušak iz pluća.
- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni ovim lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Ako se trebate podvrgnuti operaciji:
- vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i poslije operacije točno u vrijeme koje Vam je odredio liječnik.
- ako operacija obuhvaća uvođenje katetera ili injekciju u kralježnicu (npr. radi epiduralne ili spinalne anestezije ili smanjenja bola):
  - vrlo je važno da uzmete Rivaroxaban Accord prije i nakon injekcije ili uklanjanja katetera točno u ono vrijeme kako Vam je liječnik rekao
  - odmah obavijestite liječnika ako na kraju anestezije osjetite utrnulost ili slabost u nogama ili tegobe s crijevima ili mokraćnim mjehurom jer je u tom slučaju nužna hitna medicinska skrb.

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena Rivaroxaban Accord pakiranja za početak liječenja **u osoba mlađih od 18 godina** jer je to pakiranje posebno proizvedeno za početno liječenje odraslih bolesnika i nije prikladno za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Rivaroxaban Accord
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ako uzimate:
- neke lijekove za gljivične infekcije (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), osim ako ste ih primjenjivali samo na koži
- tablete ketokonazola (primjenjuju se za liječenje Cushingovog sindroma – kada tijelo stvara previše kortizola)
- neke lijekove za bakterijske infekcije (npr. klaritromicin, eritromicin)
- neke antivirusne lijekove za HIV/AIDS (npr. ritonavir)
- druge lijekove koji smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka (npr. enoksaparin, klopidogrel ili antagoniste vitamina K kao što su varfarin i acenokumarol)
- protuupalne lijekove i lijekove protiv boli (npr. naproksen ili acetilsalicilatnu kiselinu)
- dronedaron, lijek za liječenje abnormalnog srčanog ritma
- neke lijekove za liječenje depresije (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi)

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti pojačan. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom i morate li biti pod pažljivim nadzorom.
Ako liječnik smatra da kod Vas postoji povećan rizik za razvoj ulkusa (čira) želuca ili crijeva, može Vam dati preventivnu terapiju protiv ulkusa (čira).

Ako uzimate:
- neke lijekove za liječenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi protiv depresije
- rifampicin, antibiotik

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Rivaroxaban Accord jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Rivaroxaban Accord i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti Rivaroxaban Accord ako ste trudni ili dojite**.** Ako postoje izgledi da biste mogli zatrudnjeti, koristite se pouzdanom kontracepcijom za vrijeme dok uzimate Rivaroxaban Accord. Zatrudnite li za vrijeme dok uzimate ovaj lijek, odmah to recite svome liječniku, koji će odlučiti kako smijete biti liječeni.

Upravljanje vozilima i strojevima
Rivaroxaban Accord može izazvati omaglicu (česta nuspojava) i nesvjesticu (manje česta nuspojava) (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Jave li se u Vas ti simptomi, nemojte voziti, upravljati biciklom, niti upravljati bilo kojim alatima ili strojevima.

Rivaroxaban Accord sadrži laktozu i natrij
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rivaroxaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Rivaroxaban Accord morate uzeti zajedno s obrokom.
Progutajte tabletu (tablete), po mogućnosti s vodom.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima na koje možete uzeti Rivaroxaban Accord. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja. Nakon toga odmah treba uslijediti hrana.
Po potrebi, liječnik Vam može dati zdrobljenu Rivaroxaban Accord tabletu kroz želučanu sondu.
Koliko uzeti
Preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord od 15 mg dvaput na dan kroz prva 3 tjedna. Nakon trotjednog liječenja, preporučena doza je jedna tableta lijeka Rivaroxaban Accord od 20 mg jedanput na dan.
Ovo pakiranje lijeka Rivaroxaban Accord 15 mg i 20 mg za početno liječenje namijenjeno je samo za prva četiri tjedna liječenja.
Nakon što potrošite sve tablete iz ovog pakiranja liječenje će se nastaviti s lijekom Rivaroxaban Accord 20 mg jedanput na dan, kako Vam je rekao Vaš liječnik.
Ako imate problema s bubrezima, Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu lijeka nakon 3 tjedna na jednu tabletu lijeka Rivaroxaban Accord od 15 mg jedanput na dan ako je rizik od krvarenja veći nego rizik od dobivanja drugog krvnog ugruška.

Kada uzimati Rivaroxaban Accord
Uzimajte tabletu (tablete) svaki dan dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.
Nastojte tabletu (tablete) uzimati svakoga dana u isto vrijeme, kako bi Vam to pomoglo da ih ne zaboravite uzeti.
Liječnik će odlučiti o duljini trajanja terapije.

Ako uzmete više lijeka Rivaroxaban Accord nego što ste trebali
Ako uzmete previše tableta Rivaroxaban Accord, odmah se obratite liječniku**.** Uzimanje prevelike količine lijeka Rivaroxaban Accord povećava rizik od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Rivaroxaban Accord
- Ako uzimate jednu tabletu od 15 mg dvaput na dan, a zaboravili ste uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Nemojte uzeti više od dvije tablete od 15 mg u jednom danu. Ako zaboravite uzeti dozu, možete istovremeno uzeti dvije tablete od 15 mg kako biste došli do ukupno dvije tablete (30 mg) u jednom danu. Idućeg dana trebate nastaviti s uzimanjem jedne tablete od 15 mg dvaput na dan.

- Ako uzimate jednu tabletu od 20 mg jedanput na dan, a zaboravili ste uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti više od jedne tablete u jednom danu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Iduću tabletu uzmite sljedeći dan, a potom nastavite uzimati jednu tabletu jedanput na dan.

Ako prestanete uzimati Rivaroxaban Accord
Nemojte prestati uzimati Rivaroxaban Accord a da najprije ne porazgovarate s liječnikom jer Rivaroxaban Accord liječi i sprječava ozbiljna stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Rivaroxaban Accord može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvnih ugrušaka, i Rivaroxaban Accord može prouzročiti krvarenje, koje može biti potencijalno opasno po život. Prekomjerno krvarenje može dovesti do iznenadnog pada krvnog tlaka (šok). U nekim slučajevima krvarenja ne moraju biti vidljiva.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
- **Znakovi krvarenja**

- krvarenje u mozak ili unutar lubanje (simptomi mogu uključivati glavobolju, slabost jedne strane tijela, povraćanje, napadaje, smanjenu razinu svijesti i ukočenost vrata. Opasno medicinsko stanje. Potrebna je hitna medicinska pomoć!)
- dugotrajno ili prekomjerno krvarenje
- iznimnu slabost, umor, bljedilo, omaglicu, glavobolju, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili anginu pektoris

Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti način Vašeg liječenja.

- **Znakovi teških kožnih reakcija**
  - intenzivni kožni osip koji se širi, stvaranje mjehurića ili lezije sluznice, npr. u ustima ili očima (Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza).
  - reakcija na lijek koja uzrokuje osip, vrućicu, upalu unutarnjih organa, promjene koje se odnose na krv i sustavnu bolest (DRESS sindrom).

  Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).

- **Znakovi teških alergijskih reakcija**
  - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje; koprivnjača i otežano disanje; nagli pad krvnog tlaka.

  Učestalost teških alergijskih reakcija su vrlo rijetke (anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok; mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba) i manje česte (angioedem i alergijski edem; mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ukupni popis mogućih nuspojava

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, zbog čega koža može postati blijeda, a može uzrokovati i slabost ili nedostatak zraka
- krvarenje u želucu ili crijevima, krvarenje u mokraćnom i spolnom sustavu (uključujući krv u urinu i obilno menstrualno krvarenje), krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni
- krvarenje u oku (uključujući krvarenje iz bjeloočnica)
- krvarenje u tkiva ili u tjelesne šupljine (hematom, modrica)
- iskašljavanje krvi
- krvarenje iz kože ili ispod kože
- krvarenje nakon kirurškog zahvata
- curenje krvi ili tekućine iz kirurške rane
- oticanje udova
- bol u udovima
- oštećena funkcija bubrega (može se vidjeti na testovima koje provodi Vaš liječnik)
- vrućica
- bol u trbuhu, probavne tegobe, mučnina ili povraćanje, zatvor, proljev
- nizak krvni tlak (simptomi mogu biti osjećaj omaglice ili nesvjestice prilikom ustajanja)
- smanjenje opće snage i energije (slabost, umor), glavobolja, omaglica
- osip, svrbež kože
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krvarenje u mozak ili unutar lubanje (vidjeti gore, znakovi krvarenja)
- krvarenje u zglob koje uzrokuje bol i oticanje
- trombocitopenija (smanjen broj trombocita, stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- alergijske reakcije, uključujući alergijske reakcije na koži
- oštećenje funkcije jetre (može se vidjeti iz pretraga koje obavlja liječnik)
- krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti bilirubina, nekih gušteračinih ili jetrenih enzima ili povećan broj trombocita
- nesvjestica
- loše osjećanje
- ubrzani otkucaji srca
- suha usta

- koprivnjača

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- krvarenje u mišiće
- kolestaza (smanjen protok žuči), hepatitis koji uključuje oštećenje jetrenih stanica (upala jetre uključujući oštećenje jetre)
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- lokalizirano oticanje
- nakupljanje krvi (hematom) u preponi kao komplikacija u srčanom postupku u kojem se uvodi kateter u arteriju noge (pseudoaneurizma)

Vrlo rijetko (može se javiti u 1 na 10 000 osoba)
- nakupljanje eozinofila, vrste bijelih granulocitnih krvnih stanica koje izazivaju upalu u plućima (eozinofilna pneumonija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- zatajenje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrezima, ponekad uz pojavu krvi u mokraći, što dovodi do poremećaja rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa)
- povećan tlak u mišićima nogu ili ruku nakon krvarenja, što uzrokuje bol, oticanje, promjenu osjeta, utrnulost ili paralizu (kompartment sindrom nakon krvarenja)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika**.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rivaroxaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakom kartonskom ovitku blisteru iza oznake EXP.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rivaroxaban Accord sadrži
- Djelatna je tvar rivaroksaban. Jedna tableta sadrži 15 mg odnosno 20 mg rivaroksabana.
- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)

celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica
makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (E464) (nominalna viskoznost od 5,1 mPa.S) (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Kako Rivaroxaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja
Rivaroxaban Accord 15 mg filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL“ na jednoj strani i oznakom „2“ na drugoj strani..
Rivaroxaban Accord 20 mg filmom obložene tablete su tamnocrvene, okrugle, bikonveksne tablete približnog promjera od 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IL3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pakiranje za početak liječenja za prva 4 tjedna: svako pakiranje od 49 filmom obloženih tableta za prva 4 tjedna liječenja sadrži:
42 filmom obložene tablete od 15 mg rivaroksabana i 7 filmom obloženih tableta od 20 mg rivaroksabana u kartonskom ovitku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu