

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 10 mg raspadljivi filmovi za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 10 mg rivaroksabana

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 0,125 mg makrogolglicerolhidroksistearata, vidjeti dio 4.4.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljivi film za usta

Svjetlocrveni, pravokutni, tanki film koji se otapa u ustima. Svaki film je približne veličine 20 x 28 mm i **debljine 0,080 mm**.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција 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

Prevenција 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 Svariya, 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 ili 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 Svarya 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Svarya 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

Ako bolesnik propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), mora odmah uzeti Svarya kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Svarya na dan. U tom se slučaju mogu odjednom uzeti dva raspadljiva filma za usta od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti s redovnim uzimanjem 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u razdoblju uzimanja lijeka jedanput na dan, bolesnik mora uzeti Svarya 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 antagonistama vitamina K (VKA) na Svarya

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 Svarya kada je $INR \leq 2,5$.

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

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

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

U bolesnika koji prelaze s lijeka Svariya na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$. Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonista vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju Svariya i antagonist vitamina K, INR se ne smije određivati ako je prošlo manje od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Svariya. Nakon što se Svariya 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 Svariya

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

Prelazak bolesnika s lijeka Svariya na parenteralne antikoagulanse

Prva doza parenteralnog antikoagulansa mora se dati u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka Svariya.

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 Svariya 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, kada je preporučena doza 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 procijenjeni 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

Svariya 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 lijeka Svariya 10 mg raspadljivih filmova za usta u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena lijeka Svariya 10 mg raspadljivi filmovi za usta ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Svariya 10 mg raspadljivi filmovi za usta namijenjeni su za peroralnu primjenu i mogu se uzimati s hranom ili bez hrane, kao i s vodom ili bez vode (vidjeti dio 5.2). Film treba pustiti da se raspadne u ustima prije gutanja sa slinom.

- a) Kako bi otvorili vrećicu, treba je držati tako da kraći rub s oznakom strelice bude okrenut prema gore.
- b) Vrećica se zatim otvara nježnim razdvajanjem na dva dijela na mjestu označenom strelicom. Svaki dio treba držati između palca i kažiprsta, koristeći jednu ruku za svaki dio.
- c) Oba dijela vrećice moraju se povlačiti u suprotnim smjerovima dok se potpuno ne odvoje. Raspadljivi film za usta će na taj način ostati izložen i nalaziti se na jednom dijelu vrećice.
- d) Raspadljivi film za usta mora se izvaditi iz vrećice pomoću suhih prstiju i staviti izravno na jezik. Usta bolesnika trebaju biti prazna. Raspadljivi film za usta treba uzeti odmah nakon otvaranja vrećice.

Važno: Raspadljivi film za usta ne smije se dirati mokrim rukama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

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

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

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

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Rizik od krvarenja

Kao i s drugim antikoagulansima, u bolesnika koji uzimaju Svariya mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Svariya 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 pažljivo pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji primaju Svariya zbog prevencije venske tromboembolije nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena, to se može učiniti redovitim liječničkim pregledima bolesnika, pažnjom 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 povišiti razine rivaroksabana u plazmi (prosječno 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Svariya se mora primjenjivati oprezno u bolesnika s klirensom kreatinina od 15 - 29 ml/min. U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min 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 Svariya se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

Primjena lijeka Svariya se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, 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), acetilsalicilna 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 lijeka Svarya nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da Svarya osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Svarya 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

Svarya 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 lijeka Svarya 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, Svarya 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 Svarya 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

Makrogol glicerolhidroksistearat može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta / 2,5 puta, te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta / 1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Svarya ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itraconazola, 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 puteva 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 postoje osobe 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, 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 uobičajeno 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 Cmin 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

nitro inducira nijednu od glavnih CYP-izoforni, 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 Svariya u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, Svariya je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Indikacija	Broj bolesnika*		Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097		10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997		10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevencija	6790		od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana	21 mjesec

njihovog ponovnog javljanja			nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	
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
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya	7750		20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225		5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopidoḡrel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244		5 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
	3256**		5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

*Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

**Iz ispitivanja VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevenција VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevenција VTE u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	12,6% bolesnika	2,1% bolesnika
Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija njihovog ponovnog javljanja	23% bolesnika	1,6% bolesnika
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	39,5% bolesnika	4,6% bolesnika

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	28 na 100 bolesnik- godina	2,5 na 100 bolesnik- godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	22 na 100 bolesnik- godina	1,4 na 100 bolesnik- godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om /BPA-om	6,7 na 100 bolesnik- godina	0,15 na 100 bolesnik- godina**
	8,38 na 100 bolesnik- godina [#]	0,74 na 100 bolesnik- godina*** [#]

* Prikupljeni su, zabilježeni i procijenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima rivaroksabana.

** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska jer je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja.

*** U prikupljanju prijava štetnih događaja primijenjen je selektivan pristup.

[#]Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 3: Sve nuspojave prijavljene u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet* 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)		
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. Nakon analize tih ispitivanja incidencija nuspojava nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena lijeka Svarya 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 menstrualno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4. „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.

Kod primjene lijeka Svarya prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajivanje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa. Stoga, pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulanse potrebno je uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama do 1960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo pratiti 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 dogoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima poluvijek 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 zgrušavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u 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 dezmpresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, 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. Očitavanja 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 (reverzije) farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih ispitanika ($n=22$) procijenjeni su učinci jednokratnih doza (50 IU/kg) dvaju različitih vrsta koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora

(faktori II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori 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 trombotičko vrijeme (aPTV) i vrijeme izmjereno Heptestom također se produljuju ovisno o dozi, no ti se pokazatelji ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka rivaroksabana. Tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција 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 fazi III kontroliranih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (program RECORD) uključeno je bilo više od 9500 bolesnika (7050 s totalnom artroplastikom kuka i 2531 s totalnom artroplastikom koljena).

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

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

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populacija uključena u ispitivanje	4541 bolesnik podvrgnut kirurškom zahvatu potpune zamjene kuka			2509 bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu potpune zamjene kuka			2531 bolesnik podvrgnut kirurškom zahvatu potpune zamjene koljena		
Doza i trajanje liječenja nakon zahvata	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	p	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 35 ± 4 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	p	rivaroksaban 10 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	enoksaparin 40 mg jedanput na dan 12 ± 2 dana	p
Ukupni VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 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%)	
Velika 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). Veliko krvarenje pojavilo se u 35 (0,4%) i 29 (0,3%) bolesnika u skupinama na rivaroksabanu i standardnoj terapiji (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Stoga su rezultati bili u skladu s rezultatima pivotalnih randomiziranih ispitivanja.

Liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije

Klinički program za rivaroksaban bio je osmišljen da se dokaže djelotvornost rivaroksabana u početnom i kontinuiranom liječenju akutne duboke venske tromboze i plućne embolije te prevenciji ponovnog javljanja.

Ispitano je preko 12 800 bolesnika u četiri randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), te je dodatno provedena unaprijed definirana objedinjena analiza ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE. Ukupno kombinirano trajanje liječenja kroz sva ispitivanja bilo je do 21 mjesec.

U ispitivanju Einstein DVT ispitivano je liječenje duboke venske tromboze i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije (bolesnici sa simptomatskom plućnom embolijom nisu uključeni u ovo ispitivanje) na 3449 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za prva 3 tjedna liječenja akutne duboke venske tromboze primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

U ispitivanju Einstein PE ispitivano je liječenje plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije na 4832 bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za početno liječenje akutne plućne embolije primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan kroz tri tjedna, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

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

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

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

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

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Populacija uključena u ispitivanje	8281 bolesnik s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnom embolijom
------------------------------------	---

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

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

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

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

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

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

Tablica 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%)
Velika krvarenja	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajna manja krvarenja	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

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

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

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

Populacija uključena u ispitivanje	3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće 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%)
Velika krvarenja	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajna manja krvarenja	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatski ponavljajući VTE ili veliko krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superiornost) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominalni)

++ Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali ponavljajuću vensku tromboemboliju, veliko krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa velikog krvarenja bila je 0,7%, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama bolesnika, uključujući dob, rak i poremećaj funkcije bubrega.

Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerojatnosti sklonosti (engl. propensity score) kako bi se prilagodile izmjerene početne razlike, ali ostatni ometajući čimbenici (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za usporedbu rivaroksabana i standardne terapije bili su za veliko krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40 000 bolesnika bez raka u anamnezi, iz 4 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 procenom 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 lijeka Svarya 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-izotopima. 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, poluvijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene, eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s terminalnim poluvijekom od 5 do 9 sati kod mlađih pojedinaca te s terminalnim poluvijekom od 11 do 13 sati u starijih.

Posebne populacije

Spol

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

Starija populacija

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

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

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

Međurasne razlike

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

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

Farmakokinetički podaci u bolesnika

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između plazmatskih koncentracija rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5 – 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom Emax. 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 PK/PD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika. U bolesnika je na početne vrijednosti faktora Xa i PV-a utjecao kirurški zahvat, što je rezultiralo razlikom u nagibu pravca koncentracija-PV između vrijednosti dobivenih dan nakon kirurškog zahvata i vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza
Povidon K30
Makrogolglicerolhidroksistearat
Natrijev laurilsulfat
Sukraloza
Maltodekstrin
Crveni željezov oksid
Aroma paprene metvice
Trietilcitrat
Glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaki raspadljivi film za usta pakiran je u 4-slojnom laminiranom pakiranju (tj. papir/PET/Al/PE vrećicu)

Veličina pakiranja

10 raspadljivih filmova za usta
30 raspadljivih filmova za usta

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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenog 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 15 mg raspadljivi filmovi za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 10 mg rivaroksabana

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 0,125 mg makrogolglicerolhidroksistearata, vidjeti dio 4.4.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljivi film za usta

Svjetlocrveni pravokutni, tanki film koji se otapa u ustima. Svaki film je približne veličine 20 x 28 mm i **debljine 0,080 mm**.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

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

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajuće 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.

Svariya filmovi ne smiju se propisivati bolesnicima tjelesne težine manje od 30 kg.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih

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

Liječenje lijekom Svariya 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 Svariya, 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 ili plućnom embolijom provociranim 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 Svarya 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Svarya u dozi od 20 mg jedanput na dan.

Trajanje liječenja i odabir doze treba prilagoditi individualno nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik 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

Ako bolesnik propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), mora odmah uzeti Svarya kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Svarya na dan. U tom se slučaju mogu odjednom uzeti dva raspadljiva filma za usta od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti s redovnim uzimanjem 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u razdoblju uzimanja lijeka jedanput na dan, bolesnik mora uzeti Svarya 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 Svarya u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

Doza za djecu i adolescente izračunava se na temelju tjelesne težine.

- Tjelesna težina od 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.

Svarya filmovi ne smiju se propisivati bolesnicima tjelesne težine manje od 30 kg.

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 produžiti 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 antagonistima vitamina K (VKA) na Svariya

- Prevenција moždanog udara i sistemske embolije:
liječenje antagonistima vitamina K treba prekinuti i započeti liječenje lijekom Svariya kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) $\leq 3,0$.
- Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponovnog javljanja u odraslih i liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika:
liječenje antagonistima vitamina K treba prekinuti i započeti liječenje lijekom Svariya nakon što INR bude $\leq 2,5$.

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

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

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Svariya na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Svariya može pridonijeti povišenom INR-u. U bolesnika koji prelaze s lijeka Svariya na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$.

Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonistima vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonistima vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju Svariya i antagonist vitamina K, INR se ne smije određivati ako je prošlo manje od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Svariya. Nakon što se Svariya 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 Svariya na antagonist vitamina K, nastave uzimati Svariya još 48 sati nakon prve doze antagonistima vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene potrebno je odrediti INR prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka Svariya. Savjetuje se nastaviti s istodobnom primjenom lijeka Svariya i antagonistima vitamina K sve dok INR ne bude $\geq 2,0$. Nakon što se prekine primjena lijeka Svariya, INR se može pouzdano odrediti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti prethodni tekst i dio 4.5).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulanasa na Svariya

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

Prelazak bolesnika s lijeka Svariya na parenteralne antikoagulanse

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

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 Svariya 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 atriya, 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, smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjeni 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 m²): 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 m²): Svariya se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Svariya 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 Svariya 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 Svariya 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 Svariya kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje u bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Svariya 15 mg jedanput na dan (ili Svariya 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 atriya 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 Svariya u djece u dobi od 0 do <18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya. 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

Svariya 15 mg raspadljivi filmovi za usta namijenjeni su za peroralnu primjenu i moraju se uzimati s hranom, a mogu se uzimati s vodom ili bez vode (vidjeti dio 5.2). Film treba pustiti da se raspadne u ustima prije gutanja sa slinom.

- a) Kako bi otvorili vrećicu, treba je držati tako da kraći rub s oznakom strelice bude okrenut prema gore.
- b) Vrećica se zatim otvara nježnim razdvajanjem na dva dijela na mjestu označenom strelicom. Svaki dio treba držati između palca i kažiprsta, koristeći jednu ruku za svaki dio.
- c) Oba dijela vrećice moraju se povlačiti u suprotnim smjerovima dok se potpuno ne odvoje. Raspadljivi film za usta će na taj način ostati izložen i nalaziti se na jednom dijelu vrećice.
- d) Raspadljivi film za usta mora se izvaditi iz vrećice pomoću suhih prstiju i staviti izravno na jezik. Usta bolesnika trebaju biti prazna. Raspadljivi film za usta treba uzeti odmah nakon otvaranja vrećice.

Važno: Raspadljivi film za usta ne smije se dirati mokrim rukama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

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

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

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

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Rizik od krvarenja

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

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

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih bolesnika mora se pažljivo pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

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

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. Svarya 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). Svarya 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).

Svarya 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 Svarya se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, 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:

- prirođenim ili stečenim poremećajima krvarenja
- nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
- drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularnom retinopatijom
- 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 lijeka Svarya nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da Svarya osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Svarya se ne preporučuje u tih bolesnika.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

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

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje 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 atrijske koje 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

Svarya 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 lijeka Svarya 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 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 Svarya. 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, Svarya 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 Svarya 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

Makrogolglicerolhidroksisterat može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonaviro (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta / 2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta / 1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Svarya 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 antikoagulantom (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 postoje osobe 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, razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

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

SSRI-jevi/SNRI-jevi

Kao i s drugim antikoagulantima, 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-izoforni, poput CYP3A4.

Laboratorijski parametri

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Svrija malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave poput sinkope (učestalost: manje često) i omaglice (učestalost: često) (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici u kojih se jave te nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Indikacija	Broj bolesnika*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997	10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevenција 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 prevenција 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
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	7750	20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopogrel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

*Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

****Iz ispitivanja VOYAGER PAD**

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

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

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

* Prikupljeni su, zabilježeni i procijenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima rivaroksabana.

** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska jer je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja.

*** U prikupljanju prijava štetnih događaja primijenjen je selektivan pristup.

[#] Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 3: Sve nuspojave prijavljene u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet* 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. Nakon analize tih ispitivanja incidencija nuspojava nije se povećala i nije utvrđena nikakva nova nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena lijeka Svarya 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 lijeka Svariya 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 pažljivo pratiti 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 poluvijek od približno 5 do 13 sati u odraslih. Prema procjeni pomoću populacijskog

farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, poluvijek u djece je kraći (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 zgrušavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u 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 dezmpresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, 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. Očitavanja PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulan.

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 atrijske 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 (reverzije) farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih ispitanika (n=22) procijenjeni su učinci jednokratnih doza (50 IU/kg) dvaju različitih vrsta koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori 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 trombotičko 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

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriја

Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriја. U pivotalnom 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 atrijskom		
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 atrijsa ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR- a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost
Veća i manja klinički značajna krvarenja	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Velika krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
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 veliko krvarenje. Bilo je uključeno 6704 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa središnjim živčanim sustavom (SZS) u kliničkoj praksi. U ispitivanju XANTUS srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila je 1,9 te za HAS-BLED rezultat 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila 3,5 te za HAS-BLED rezultat 2,8. Veliko krvarenje javilo se u 2,1 na 100 bolesnik-godina. Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,2 na 100 bolesnik-godina, a intrakranijalno krvarenje u 0,4 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa SZS 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 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s

nevalvularnom fibrilacijom atrijske. 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 antikoagulanu i oni koji su prethodno liječeni oralnim antikoagulanom) s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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 SZS, infarkt miokarda (IM) i kardiovaskularna smrt) pojavio se u 5 (0,5%) bolesnika u skupini na rivaroksabanu (n=978), odnosno u 5 (1,0%) bolesnika u VKA skupini (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; modificirana ITT populacija). Glavni cilj ispitivanja sigurnosti (velika krvarenja) pojavio se u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) bolesnika na rivaroksabanu (n= 988), odnosno VKA (n= 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; sigurnosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje pokazalo je usporedive rezultate djelotvornosti i sigurnosti između skupina liječenih rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji se podvrgavaju PCI-ju s ugradnjom stenta (potpornice)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (PIONEER AF – PCI) provedeno je u 2124 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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 dvojni antiagregacijsku terapiju, (tj. klopogrel 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 dvojni 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 atrijske 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) u 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 u 4832 bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za početno liječenje akutne plućne embolije primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan kroz tri tjedna, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

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

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

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

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

Primarni ishod djelotvornosti bio je simptomatska ponavljajuća venska tromboembolija definirana kao kompozitni ishod sastavljen od ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije sa ili bez smrtnog ishoda.

U ispitivanju Einstein DVT (vidjeti Tablicu 6) dokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti ($p < 0,0001$ (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (ispitivanje superiornosti)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,67 ((95% CI: 0,47- 0,95), nominalna p vrijednost $p = 0,027$) u korist rivaroksabana. INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 60,3% vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 189 dana, te 55,4% vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 3 mjeseca, 60,1% u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 6 mjeseci i 62,8% u vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog

raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) u tercilima jednakih veličina i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,932$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju Einstein PE (vidjeti tablicu 7) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/ antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti ($p=0,0026$ (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 1,123 (0,749 – 1,684)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,849 (95% CI: 0,633- 1,139), nominalna p vrijednost $p=0,275$). INR vrijednosti bile su unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 63% vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 215 dana, te 57%, 62% i 65% vremena kod skupina s planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) u jednako velikim tercilima i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,082$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

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

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

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

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

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

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

Provedena je unaprijed definirana objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz objedinjene analize ispitivanja faze III Einstein DVT i Einstein PE

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

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

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

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

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

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti tablicu 9) rivaroksaban je bio superioran placebo kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (velika krvarenja) postojala je neznatna brojčano viša stopa incidencija u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u usporedbi s placebo. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) pokazao je više stope u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u odnosu na placebo.

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

Populacija uključena u ispitivanje	1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajuće venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban^{a)} 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
Simptomatski ponavljajući VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatski ponavljajući PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatski ponavljajući DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Veliko krvarenje	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajno manje krvarenje	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

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

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

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Choice

Populacija uključena u ispitivanje	3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom ponavljajuće venske tromboembolije		
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 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veliko krvarenje	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajno manje krvarenje	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatski ponavljajući VTE ili veliko krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominalni)

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali ponavljajuću vensku tromboemboliju, veliko krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa velikog krvarenja bila je 0,7%, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama bolesnika, uključujući dob, rak i poremećaj funkcije bubrega. Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmjerene početne razlike, ali ostatni ometajući čimbenici (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za usporedbu rivaroksabana i standardne terapije bili su za veliko krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40 000 bolesnika bez raka u anamnezi, iz 4 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 u 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 lijeka Svarya u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sljedeće se informacije temelje na podacima dobivenim u odraslih.

Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{max} rivaroksabana pri 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

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

Rivaroksaban 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 Vss iznosi oko 50 litara.

Pedijatrijska populacija

In vitro podaci ne upućuju na relevantne razlike u vezanju rivaroksabana na proteine plazme između djece različitih dobnih skupina te u odnosu na odrasle. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena Vss 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 bubrežima, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno putem bubrega u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom.

Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izofarmama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja in vitro pokazala su da je rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. *P-glycoprotein*) i BCRP-a (engl. *breast cancer resistance protein*). Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenski primijenjene doze od 1 mg, poluvijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s terminalnim poluvijekom od 5 do 9 sati kod mlađih pojedinaca te s terminalnim poluvijekom od 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-a 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 do 12 godina, pa sve do 1,9 h i 1,6 h u djece u dobi od 0,5 do < 2 godine, odnosno manje od 0,5 godina.

Posebne populacije

Spol

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

Starija populacija

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

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

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

U djece se rivaroksaban dozira na temelju tjelesne težine. Eksplorativna analiza nije pokazala relevantan učinak pothranjenosti ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu u djece.

Međurasne razlike

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.

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

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

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih je postojalo povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, sudeći prema izmjenjenim vrijednostima klirensa kreatinina. U osoba s blago (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min), umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) i teško (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) povećale su se, redom, 1,4, 1,5 i 1,6 puta. Odgovarajući porast farmakodinamičkih učinaka bio je izraženiji. U osoba s blago, umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa povećala se, redom, za faktor 1,5, 1,9 i 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Slično tome, PV se produljio, redom, za faktor 1,3, 2,2 i 2,4. Nema podataka za bolesnike s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se rivaroksaban mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

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

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 m²).

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

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

Vrijednosti niže od donje granice kvantifikacije (engl., lower limit of quantification, LLOQ) bile su zamijenjene vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između plazmatskih koncentracija rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5 – 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom Emax. Podaci za PV općenito se bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenima za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV koristio Neoplastin, početni PV iznosio je oko 13 s, a nagib pravca bio je oko 3 do 4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati analize PK/PD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene 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

Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza
Povidon K30
Makrogolglicerolhidroksistearat
Natrijev lauril sulfat
Sukraloza
Maltodekstrin
Crveni željezov oksid
Aroma paprene metvice
Trietilcitrat
Glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaki raspadljivi film za usta pakiran je u 4-slojnom laminiranom pakiranju (tj. papir/PET/Al/PE vrećicu)

Veličina pakiranja

10 raspadljivih filmova za usta
30 raspadljivih filmova za usta

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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9

10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenog 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 20 mg raspadljivi filmovi za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 10 mg rivaroksabana

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 0,125 mg makrogolglicerolhidroksistearata, vidjeti dio 4.4.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljivi film za usta

Svjetlocrveni pravokutni, tanki film koji se otapa u ustima. Svaki film je približne veličine 20 x 28 mm i *debljine 0,080 mm*.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

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

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

Pedijatrijska populacija

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih

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

Liječenje lijekom Svariya 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 Svariya, 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 ili plućnom embolijom provociranim 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 Svarya 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Svarya 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

Ako bolesnik propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput na dan (od 1. do 21. dana), mora odmah uzeti Svarya kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Svarya na dan. U tom se slučaju mogu odjednom uzeti dva raspadljiva filma za usta od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti s redovnim uzimanjem 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.

Ako propusti uzeti dozu u razdoblju uzimanja lijeka jedanput na dan, bolesnik mora uzeti Svarya 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 Svarya u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina potrebno je započeti nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

Doza za djecu i adolescente izračunava se na temelju tjelesne težine.

- Tjelesna težina od 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.

Svarya filmovi ne smiju se propisivati bolesnicima tjelesne težine manje od 30 kg.

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

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

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

Prelazak bolesnika s antagonistima vitamina K (VKA) na Svariya

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije:
liječenje antagonistima vitamina K treba prekinuti i započeti liječenje lijekom Svariya kada je međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) $\leq 3,0$.
- Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencija ponovnog javljanja u odraslih i liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika:
liječenje antagonistima vitamina K treba prekinuti i započeti liječenje lijekom Svariya nakon što INR bude $\leq 2,5$.

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

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

Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Svariya na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Svariya može pridonijeti povišenom INR-u. U bolesnika koji prelaze s lijeka Svariya na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude $\geq 2,0$.

Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonistima vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonistima vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju Svariya i antagonist vitamina K, INR se ne smije određivati ako je prošlo manje od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Svariya. Nakon što se Svariya 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 Svariya na antagonist vitamina K, nastave uzimati Svariya još 48 sati nakon prve doze antagonistima vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene potrebno je odrediti INR prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka Svariya. Savjetuje se nastaviti s istodobnom primjenom lijeka Svariya i antagonistima vitamina K sve dok INR ne bude $\geq 2,0$. Nakon što se prekine primjena lijeka Svariya, INR se može pouzdano odrediti 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti prethodni tekst i dio 4.5).

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na Svariya

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

Prelazak bolesnika s lijeka Svariya na parenteralne antikoagulanse

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

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 Svarya 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 atrijske, 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, smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjeni 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 51 - 80 ml/min/1,73 m²): 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 m²): Svarya se ne preporučuje jer nema dostupnih kliničkih podataka (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Svarya 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 Svarya 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 Svarya 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 Svariya kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje u bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Svariya 15 mg jedanput na dan (ili Svariya 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 atriya 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 Svariya u djece u dobi od 0 do < 18 godina nisu ustanovljene u indikaciji prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya. 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

Svariya 20 mg raspadljivi filmovi za usta namijenjeni su za peroralnu primjenu i moraju se uzimati s hranom, a mogu se uzimati s vodom ili bez vode (vidjeti dio 5.2). Film treba pustiti da se raspadne u ustima prije gutanja sa slinom.

- a) Kako bi otvorili vrećicu, treba je držati tako da kraći rub s oznakom strelice bude okrenut prema gore.
- b) Vrećica se zatim otvara nježnim razdvajanjem na dva dijela na mjestu označenom strelicom. Svaki dio treba držati između palca i kažiprsta, koristeći jednu ruku za svaki dio.
- c) Oba dijela vrećice moraju se povlačiti u suprotnim smjerovima dok se potpuno ne odvoje. Raspadljivi film za usta će na taj način ostati izložen i nalaziti se na jednom dijelu vrećice.
- d) Raspadljivi film za usta mora se izvaditi iz vrećice pomoću suhih prstiju i staviti izravno na jezik. Usta bolesnika trebaju biti prazna. Raspadljivi film za usta treba uzeti odmah nakon otvaranja vrećice.

Važno: Raspadljivi film za usta ne smije se dirati mokrim rukama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

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

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

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

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Rizik od krvarenja

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

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

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih bolesnika mora se pažljivo pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

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

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. Svariya 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).

Svariya 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).

Svariya 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 Svariya se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, 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), acetilsalicilna kiselina i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dio 4.5).

Ostali čimbenici rizika od krvarenja

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

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

Bolesnici s rakom

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

U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima

Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Sigurnost i djelotvornost lijeka Svarya nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da Svarya osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Svarya 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 antikoagulantima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje 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 atrijske koje 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

Svarya 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 lijeka Svarya 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). Uočili se neurološki poremećaji, 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 Svarya. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu rivaroksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulanasa.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurških zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Svarya 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 Svarya 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.

Informacije o pomoćnim tvarima

Makrogolglicerolhidrosisterat može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta/ 2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti C_{max} rivaroksabana za 1,7 puta / 1,6 puta, uz značajno povećanje farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena lijeka Svarya ne preporučuje u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike poput ketokonazola, itraconazola, 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 antikoagulantom (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 postoje osobe 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, razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.

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

SSRI-jevi/SNRI-jevi

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

Varfarin

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

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i HepTest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtoga dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a kod Cmin 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-izoforni, poput CYP3A4.

Laboratorijski parametri

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Indikacija	Broj bolesnika*	Ukupna dnevna doza	Maksimalno trajanje liječenja
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997	10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
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
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	7750	20 mg	41 mjesec
Prevenција aterotrombotičkih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopogrel ili tiklopidin	31 mjesec

Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

*Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

**Iz ispitivanja VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Bilo kakvo krvarenje	Anemija
Prevenција VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6,8% bolesnika	5,9% bolesnika
Prevenција VTE u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	12,6% bolesnika	2,1% bolesnika
Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije i prevenција njihovog ponovnog javljanja	23% bolesnika	1,6% bolesnika
Liječenje VTE-a i prevenција 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
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	28 na 100 bolesnik-godina	2,5 na 100 bolesnik-godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	22 na 100 bolesnik-godina	1,4 na 100 bolesnik-godina
Prevenција aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/ BPA-om	6,7 na 100 bolesnik-godina	0,15 na 100 bolesnik-godina**
	8,38 na 100 bolesnik-godina [#]	0,74 na 100 bolesnik-godina*** [#]

* Prikupljeni su, zabilježeni i procijenjeni svi događaji krvarenja u svim ispitivanjima rivaroksabana.

** U ispitivanju COMPASS, incidencija anemije je niska jer je primijenjen selektivni pristup u prikupljanju prijava štetnih događaja.

*** U prikupljanju prijava štetnih događaja primijenjen je selektivan pristup.

[#] Iz ispitivanja VOYAGER PAD

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
 rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
 vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
 nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 3: Sve nuspojave prijavljene u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III ili nakon stavljanja lijeka u promet* 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 antikoagulanasa
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			
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		Vaskularna pseudoaneurizma ^C		

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

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena lijeka Svarya 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 menstrualno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni.

Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i / ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.

Kod primjene lijeka Svarya prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su kompartment sindrom i zatajivanje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa. 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 pažljivo pratiti 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 poluvijek od približno 5 do 13 sati u odraslih. Prema procjeni pomoću populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modeliranja, poluvijek u djece je kraći (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 zgrušavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u 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 traneksamske kiseline je ograničeno te nema iskustva s primjenom aminokaproinske 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 dezmodipresina 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. Očitavanja

PV-a treba obaviti u sekundama jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulans. U bolesnika koji su dobivali rivaroksaban za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevenciju ponovnog javljanja, protrombinsko vrijeme (Neoplastin) 2-4 sata nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 17 s, a u 5% slučajeva dulje od 32 s, a za 20 mg rivaroksabana uzetog jedanput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 15 s a u 5% slučajeva dulje od 30 s. Kod C_{min} (8-16 h nakon uzimanja tablete) protrombinsko vrijeme za 15 mg rivaroksabana uzetog dvaput na dan u 5% slučajeva bilo je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 24 s, a kod doze od 20 mg jedanput na dan (18-30 h nakon uzimanja tablete) u 5% slučajeva protrombinsko vrijeme bilo je manje od 13 s, a u 5% slučajeva dulje od 20 s. U bolesnika koji boluju od nevalvularne fibrilacije atriya i koji rivaroksaban dobivaju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, trajanje PV-a (Neoplastin) 1-4 sati nakon uzimanja tablete (tj. u vrijeme maksimalnog učinka) u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan u 5% slučajeva je manje od 14 s, a u 5% slučajeva dulje od 40 s, a u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka na dan u 5% slučajeva je manje od 10 s, a u 5% slučajeva dulje od 50 s. U najnižoj točki (16-36 h nakon uzimanja tablete) trajanje PV je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 s u bolesnika koji dobivaju 20 mg lijeka jedanput na dan, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega koji dobivaju 15 mg lijeka jedanput na dan je bilo u 5% slučajeva manje od 12 s, a u 5% slučajeva dulje od 26 s.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju poništavanja (reverzije) farmakodinamičkog učinka rivaroksabana u zdravih odraslih ispitanika (n=22) procijenjeni su učinci jednokratnih doza (50 IU/kg) dvaju različitih vrsta koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), PCC-a koji sadrži 3 faktora (faktori II, IX i X) te PCC-a koji sadrži 4 faktora (faktori 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 $\mu\text{g/l}$ (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 s nevalvularnom fibrilacijom atriya

Klinički program za rivaroksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya. U pivotalnom 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 poređanih 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 klinički značajna manja 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 atrijskom		
	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 atrijskom^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan (15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Varfarin titriran do ciljnog INR- a od 2,5 (terapijski raspon od 2,0 do 3,0) Stopa događaja (100 bolesnik-godina)	Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost
Veća i klinički značajna manja krvarenja	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Velika krvarenja	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
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
Klinički značajna manja krvarenja	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Smrtnost od svih uzroka	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Sigurnosna populacija, na liječenju

* Nominalno značajno

Dodatno uz ispitivanje faze III ROCKET AF, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorte s jednom skupinom (XANTUS), nakon stavljanja lijeka u promet, s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali tromboembolijske događaje i veliko krvarenje. Bilo je uključeno 6704 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijskom u svrhu prevencije moždanog udara i sistemske embolije koja nije povezana sa središnjim živčanim sustavom (SŽS) u kliničkoj praksi. U ispitivanju XANTUS srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila je 1,9 te za HAS-BLED rezultat 2,0, u odnosu na ispitivanje ROCKET AF, gdje je srednja vrijednost za CHADS2 rezultat bila 3,5 te za HAS-BLED rezultat 2,8. Veliko krvarenje javilo se u 2,1 na 100 bolesnik-godina. Smrtonosno krvarenje prijavljeno

je u 0,2 na 100 bolesnik-godina, a intrakranijalno krvarenje u 0,4 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar ili sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS zabilježeni su u 0,8 na 100 bolesnik-godina. Ova opažanja u kliničkoj praksi u su skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 162 000 bolesnika iz 4 zemlje, rivaroksaban je primjenjivan za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. 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 antikoagulanu i oni koji su prethodno liječeni oralnim antikoagulanom) s nevalvularnom fibrilacijom atrijske u kojih je bila dogovorena kardioverzija, provedeno je prospektivno, randomizirano, otvoreno, multicentrično, eksploracijsko ispitivanje sa zaslijepljenom evaluacijom cilja (X-VERT), da bi se usporedili rivaroksaban i VKA s prilagođenom dozom (randomizirani 2:1) za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Korištene su strategije kardioverzije vođene transezofagealnim ehokardiogramom (s prethodnim liječenjem 1 – 5 dana) ili konvencionalne kardioverzije (s prethodnim liječenjem najmanje 3 tjedna). Primarni ishod djelotvornosti (moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, sistemska embolija koja nije povezana sa SŽS, infarkt miokarda (IM) i kardiovaskularna smrt) pojavio se u 5 (0,5%) bolesnika u skupini na rivaroksabanu (n=978), odnosno u 5 (1,0%) bolesnika u VKA skupini (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; modificirana ITT populacija). Glavni cilj ispitivanja sigurnosti (velika krvarenja) pojavio se u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) bolesnika na rivaroksabanu (n= 988), odnosno VKA (n= 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; sigurnosna populacija). Ovo eksploracijsko ispitivanje pokazalo je usporedive rezultate djelotvornosti i sigurnosti između skupina liječenih rivaroksabanom i VKA u slučaju kardioverzije.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji se podvrgavaju PCI-ju s ugradnjom stenta (potpornice)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje (PIONEER AF – PCI) provedeno je u 2124 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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 dvojni antiagregacijsku terapiju, (tj. klopogrel 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 dvojni 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 atrijske 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) u 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 u 4832 bolesnika s akutnom plućnom embolijom. Liječenje je trajalo 3, 6 ili 12 mjeseci ovisno o kliničkoj procjeni ispitivača.

Za početno liječenje akutne plućne embolije primjenjivao se rivaroksaban od 15 mg dvaput na dan kroz tri tjedna, a nakon toga rivaroksaban od 20 mg jedanput na dan.

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

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

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

U ispitivanju Einstein Choice, ispitivana je prevencija plućne embolije sa smrtnim ishodom ili simptomatske ponavljajuće duboke venske tromboze 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 velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,67 ((95% CI: 0,47- 0,95), nominalna p vrijednost $p=0,027$) u korist rivaroksabana. INR vrijednosti su bile unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 60,3% vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 189 dana, te 55,4% vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 3 mjeseca, 60,1% u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 6 mjeseci i 62,8% u vremena u skupini s planiranim trajanjem liječenja od 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) u tercilima jednakih veličina i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,932$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju Einstein PE (vidjeti tablicu 7) pokazano je da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na enoksaparin/ antagonist vitamina K za primarni ishod djelotvornosti ($p=0,0026$ (ispitivanje neinferiornosti); omjer hazarda: 1,123 (0,749 – 1,684)). Unaprijed specificirana neto klinička korist (primarni ishod djelotvornosti i velika krvarenja) prijavljena je uz omjer hazarda od 0,849 ((95% CI: 0,633- 1,139), nominalna p vrijednost $p=0,275$). INR vrijednosti bile su unutar terapijskog raspona – srednja vrijednost od 63% vremena u slučaju srednjeg trajanja liječenja od 215 dana, te 57%, 62% i 65% vremena kod skupina s planiranim trajanjem liječenja od 3, 6 i 12 mjeseci. U skupini s enoksaparinom/antagonistom vitamina K nije bilo jasnog odnosa između razine srednjeg centralnog vremena unutar terapijskog raspona (vrijeme u ciljnom INR rasponu od 2,0-3,0) u jednako velikim tercilima i incidencije ponavljajuće venske tromboembolije ($P=0,082$ za interakciju). Unutar najvišeg tercila prema centru omjer hazarda s rivaroksabanom u odnosu na varfarin bio je 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

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

krvarenja) bila je niža u skupini liječenoj rivaroksabanom (1,1% (26/2412) nego u skupini liječenoj enoksaparinom/ antagonistom vitamina K (2,2% (52/2405)) uz omjer hazarda od 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

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

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

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

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

Provedena je unaprijed definirana objedinjena analiza ishoda ispitivanja Einstein DVT i Einstein PE (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz objedinjene analize ispitivanja faze III Einstein DVT i Einstein PE

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

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

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

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

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

U ispitivanju Einstein Extension (vidjeti tablicu 9) rivaroksaban je bio superioran placebo kod primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod primarnog ishoda sigurnosti (velika krvarenja) postojala je neznatna brojčano viša stopa incidencija u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u usporedbi s placebo. Sekundarni ishod sigurnosti (veća ili klinički značajna manja krvarenja) pokazao je više stope u bolesnika liječenih rivaroksabanom od 20 mg jedanput na dan u odnosu na placebo.

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

Populacija uključena u ispitivanje	1197 bolesnika koji su nastavili liječenje i prevenciju ponavljajuće venske tromboembolije	
Terapijska doza i trajanje liječenja	Rivaroksaban ^{a)} 6 ili 12 mjeseci N=602	Placebo 6 ili 12 mjeseci N=594
Simptomatski ponavljajući VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomatski ponavljajući PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomatski ponavljajući DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE sa smrtnim ishodom/Smrt za koju se ne može isključiti PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Veliko krvarenje	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinički značajno manje krvarenje	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan

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

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

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze III Einstein Choice

Populacija uključena u ispitivanje	3396 bolesnika nastavilo je s prevencijom 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 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomatski ponavljajući VTE, infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Veliko krvarenje	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinički značajno manje krvarenje	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomatski ponavljajući VTE ili veliko krvarenje (neto klinička korist)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksaban 20 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominalni)

++ Rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u odnosu na 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominalni)

Dodatno uz program ispitivanja faze III EINSTEIN, provedeno je prospektivno, neintervencijsko, otvoreno ispitivanje kohorti (XALIA), s centralnom ocjenom ishoda koji su uključivali ponavljajuću vensku tromboemboliju, veliko krvarenje i smrt. Bilo je uključeno 5142 bolesnika s akutnom dubokom venskom trombozom kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost primjene rivaroksabana u odnosu na standardnu antikoagulacijsku terapiju u kliničkoj praksi. Za rivaroksaban stopa velikog krvarenja bila je 0,7%, ponavljajuće venske tromboembolije 1,4%, a smrtnosti svih uzroka 0,5%. Bilo je razlika u početnim karakteristikama bolesnika, uključujući dob, rak i poremećaj funkcije bubrega. Koristila se unaprijed određena stratificirana analiza prema vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score*) kako bi se prilagodile izmjerene početne razlike, ali ostatni ometajući čimbenici (engl. *residual confounding*) mogu, usprkos tome, utjecati na rezultate. Prilagođeni omjeri hazarda za usporedbu rivaroksabana i standardne terapije bili su za veliko krvarenje 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), za ponavljajuću vensku tromboemboliju 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54), a za smrtnost zbog svih uzroka 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Ovi rezultati u kliničkoj praksi u skladu su s ustanovljenim sigurnosnim profilom u ovoj indikaciji.

U neintervencijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet u više od 40 000 bolesnika bez raka u anamnezi, iz 4 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 u 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 krvarenja 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%) liječenih 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 lijeka Svarya u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sljedeće se informacije temelje na podacima dobivenim u odraslih.

Rivaroksaban se brzo apsorbira uz maksimalne koncentracije (C_{max}) 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Apsorpcija rivaroksabana nakon peroralne primjene gotovo je potpuna, a bioraspoloživost nakon peroralne primjene je visoka (80-100%) za dozu tablete od 2,5 mg i 10 mg, bez obzira na prazan/pun želudac. Unos s hranom ne utječe na površinu ispod krivulje (AUC) ili C_{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 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 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

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

Rivaroksaban 20 mg tablete potrebno je uzeti s dohranom ili hranom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Stupanj vezanja na proteine plazme u odraslih je visok, oko 92% do 95%, pri čemu je glavna

komponenta na koju se veže serumski albumin. Volumen distribucije je umjeren, pri čemu Vss iznosi oko 50 litara.

Pedijatrijska populacija

In vitro podaci ne upućuju na relevantne razlike u vezanju rivaroksabana na proteine plazme između djece različitih dobnih skupina te u odnosu na odrasle. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici nakon intravenske primjene rivaroksabana u djece. Procjena Vss 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-izofarmama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja in vitro pokazala su da je rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. P-glycoprotein) i BCRP-a (engl. breast cancer resistance protein).

Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenske primijenjene doze od 1 mg, poluvijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s terminalnim poluvijekom od 5 do 9 sati kod mlađih pojedinaca te s terminalnim poluvijekom od 11 do 13 sati u starijih.

Pedijatrijska populacija

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

Posebne populacije

Spol

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

Starija populacija

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

Različite kategorije s obzirom na tjelesnu težinu

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

U djece se rivaroksaban dozira na temelju tjelesne težine. Eksplorativna analiza nije pokazala relevantan učinak pothranjenosti ili pretilosti na izloženost rivaroksabanu u djece.

Međurasne razlike

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Nema podataka za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre.

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

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

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih je postojalo povećanje u izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa slabljenjem funkcije bubrega, sudeći prema izmjenjenim 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 m²).

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: Sažeti prikaz vrijednosti (geometrijska srednja vrijednost (90% interval)) koncentracija (µg/l) rivaroksabana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže prema režimu

doziranja i dobi

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

Vrijednosti niže od donje granice kvantifikacije (engl., lower limit of quantification, LLOQ) bile su zamijenjene vrijednostima 1/2 LLOQ za izračunavanje statističkih podataka (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između plazmatskih koncentracija rivaroksabana i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) procjenjivan je nakon primjene širokog raspona doza (5 – 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa najbolje se može opisati modelom Emax. Podaci za PV općenito se bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenima za mjerenje PV-a, nagib pravca znatno se razlikovao. Kad se za mjerenje PV koristio Neoplastin, početni PV iznosio je oko 13 s, a nagib pravca bio je oko 3 do 4 s/(100 mikrograma/l). Rezultati analize PK/PD u fazama II i III podudarali su se s podacima ustanovljenima u zdravih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

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

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

Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza
Povidon K30
Makrogolglicerolhidroksistearat
Natrijev laurilsulfat
Sukraloza
Maltodekstrin
Crveni željezov oksid
Aroma paprene metvice
Trietil citrat
Glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaki raspadljivi film za usta pakiran je u 4-slojnom laminiranom pakiranju (tj. papir/PET/Al/PE vrećicu)

Veličina pakiranja

10 raspadljivih filmova za usta
30 raspadljivih filmova za usta

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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenog 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije u promet

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (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 namijenjen svim liječnicima za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Svariya. Cilj edukacijskog paketa je povećati svijest o potencijalnom riziku od krvarenja tijekom liječenja lijekom Svariya i pružiti smjernice o tome kako upravljati tim rizikom. Edukacijski paket za liječnike treba sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za propisivače
- kartice s upozorenjima za bolesnika [Tekst uključen u Prilog III.]

Nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik Vodiča za propisivače zajedno s komunikacijskim planom s nacionalnim nadležnim tijelom u svakoj državi članici prije distribucije edukacijskog paketa na području te države. Vodič za propisivače treba sadržavati sljedeće ključne sigurnosne poruke:

- Pojednosti o populacijama s potencijalno većim rizikom od krvarenja

- Preporuke za smanjenje doze u rizičnim populacijama
- Smjernice o prelasku s liječenja rivaroksabanom ili na njega
- Potreba za uzimanjem 15 mg i 20 mg s hranom
- Zbrinjavanje situacija predoziranja
- Upotreba koagulacijskih testova i njihova interpretacija
- Da se svim bolesnicima trebaju objasniti:
 - Znakovi ili simptomi krvarenja i kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika.
 - Važnost pridržavanja liječenja
 - Potreba da se 15 mg i 20 mg s uzima s hranom
 - Nužnost da se kartica s upozorenjima za bolesnika uvijek ima uz sebe. Kartica je priložena svakom pakiranju.
 - Potreba da se zdravstveni radnici obavijeste o tome da uzimaju Svarya ako trebaju ići na bilo kakav kirurški zahvat ili invazivni postupak.

Nositelj odobrenja će osigurati da kartica s upozorenjima za bolesnika bude priložena u svakom pakiranju lijeka. Tekst kartice uključen je u Prilog III.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Svariya 10 mg raspadljivi film za usta

rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 10 mg rivaroksabana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglycerolhidroksistearat. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljivi filmovi za usta

10 raspadljivih filmova za usta

30 raspadljivih filmova za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena 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

Čuvati u originalnom pakiranju.

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**

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Svariya 10 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**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Svariya 15 mg raspadljivi film za usta

rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 15 mg rivaroksabana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljivi filmovi za usta

10 raspadljivih filmova za usta

30 raspadljivih filmova za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena za 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

Čuvati u originalnom pakiranju.

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

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Svariya 15 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**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Svariya 20 mg raspadljivi film za usta

rivaroksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 20 mg rivaroksabana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglycerolhidroksistearat. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljivi filmovi za usta

10 raspadljivih filmova za usta

30 raspadljivih filmova za usta

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

Čuvati u originalnom pakiranju

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

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska

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

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Svariya 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 VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 10 mg raspadljivi film za usta
rivaroksaban

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATUM ISTEKA

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. OSTALO

Odljepi ovdje
Primjena kroz usta
Jedan raspadljivi film za usta sadrži 10 mg rivaroksabana

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 15 mg raspadljivi film za usta

rivaroksaban

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATUM ISTEKA

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. OSTALO

Odljepi ovdje

Primjena kroz usta

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 15 mg rivaroksabana

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Svariya 20 mg raspadljivi film za usta

rivaroksaban

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PGF Pharma International d.o.o.

3. DATUM ISTEKA

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. OSTALO

Odljepi ovdje

Primjena kroz usta

Jedan raspadljivi film za usta sadrži 20 mg rivaroksabana

B. UPUTA O LIJEKU

KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA [Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg raspadljivi film za usta]

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Shilpa (logo)

Svariya 10 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)

Svariya 15 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)

Svariya 20 mg (kućica za označavanje propisane doze kvačicom)

♦ **Ovu karticu uvijek nosite sa sobom**

♦ **Pokažite ovu karticu svakom liječniku ili stomatologu prije liječenja**

Uzimam antikoagulantnu terapiju lijekom Svariya (rivaroksaban)

Ime:

Adresa:

Datum rođenja:

Tjelesna težina:

Ostali lijekovi / stanja:

U hitnom slučaju, molim obavijestite:

Ime liječnika:

Telefon liječnika:

Pečat liječnika:

Također obavijestiti:

Ime:

Telefon:

Odnos:

Informacije za zdravstvene radnike:

♦ INR vrijednosti ne bi se trebale koristiti jer nisu pouzdan pokazatelj antikoagulantne aktivnosti lijeka Svariya.

Što trebam znati o lijeku Svariya?

♦ Svariya razrjeđuje krv, što sprječava stvaranje opasnih krvnih ugrušaka.

♦ Svariya mora se uzimati točno prema uputi liječnika. Za optimalnu zaštitu od krvnih ugrušaka **nikada nemojte preskočiti dozu.**

♦ Ne smijete prestati uzimati Svariya bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, jer se Vaš rizik od krvnih ugrušaka može povećati.

♦ Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje trenutno uzimate, koje ste nedavno uzimali ili planirate uzeti, prije nego što počnete s uzimanjem lijeka Svariya.

♦ Obavijestite zdravstvenog radnika da uzimate Svariya prije bilo kakvog kirurškog ili invazivnog zahvata.

Kada trebam potražiti savjet liječnika?

Kod uzimanja antikoagulansa kao što je Svariya važno je biti svjestan mogućih nuspojava. Krvarenje je najčešća nuspojava. Nemojte početi uzimati Svariya ako znate da imate povećani rizik od krvarenja, bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma krvarenja:

♦ bol

♦ otekline ili neugoda

♦ glavobolja, omaglica ili slabost

- ♦ neuobičajeno stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje desni, posjekotine koje dugo krvare
- ♦ menstrualno krvarenje ili vaginalno krvarenje jače od uobičajenog
- ♦ krv u mokraći (ružičasta ili smeđa boja mokraće), crna ili krvava stolica
- ♦ iskašljavanje krvi ili povraćanje krvi ili sadržaja nalik talogu kave

Kako uzimati Svariya?

- ♦ Za optimalnu zaštitu, Svariya od:
 - **10 mg može se uzimati s hranom ili bez nje**
 - **15 mg mora se uzimati s hranom**
 - **20 mg mora se uzimati s hranom**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Svariya 10 mg raspadljivi filmovi za usta 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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- 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 Svariya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Svariya
3. Kako uzimati Svariya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Svariya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Svariya i za što se koristi

Svariya 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 zglobovi. 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.

Svariya pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombotici. Djeluje tako što blokira faktor zgrušavanja krvi (faktor Xa) i tako smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Svariya

Nemojte uzimati Svariya

- 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 Svariya i obavijestite o tome svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Svariya.

Budite posebno oprezni s lijekom Svariya

- 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) kod promjene antikoagulacijskog liječenja ili dokimate heparin kroz postavljeni venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Druzi lijekovi i Svarya“)
- 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 tumor 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 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.
- 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.

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

Ako trebate operaciju

- vrlo je važno uzimati Svarya prije i nakon operacije točno u vrijeme koje Vam je rekao liječnik.
- Ako Vaša operacija uključuje uvođenje katetera ili injekciju u kralježnicu (npr. za epiduralnu ili spinalnu anesteziju ili smanjenje boli):
 - vrlo je važno uzimati Svarya točno u vrijeme koje Vam je rekao liječnik
 - Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite utrnulost ili slabost nogu ili probleme s crijevima ili mokraćnim mjehurom nakon završetka anestezije, jer je potrebna hitna skrb.

Djeca i adolescenti

Svarya 10 mg raspadljivi film za usta **ne preporučuje se u osoba mladih od 18 godina.** Nema dovoljno informacija o njihovoj primjeni u djece i adolescenata.

Druzi lijekovi i Svarya

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, klopidoarel 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 Svariya, 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 Svariya jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Svariya i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Svariya 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.

Svariya sadrži makroglicerolhidroksistearat i natrij

Makroglicerolhidroksistearat može uzrokovati nadraženost želuca i proljev.

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

3. Kako uzimati Svariya

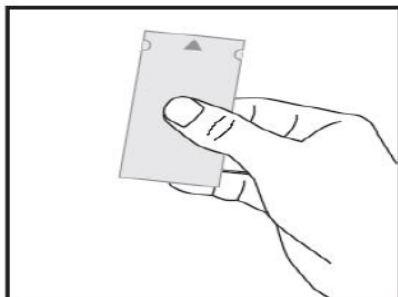
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Svariya 10 mg raspadljivi filmovi za usta namijenjeni su za primjenu kroz usta i mogu se uzimati s hranom ili bez nje, kao i s vodom ili bez nje. Pustite da se film raspadne u ustima prije nego što ga progutate slinom.

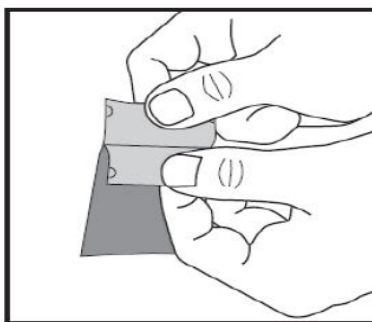
Upute za rukovanje lijekom Svariya

Važno: Nemojte rukovati raspadljivim filmom za usta mokrim rukama.

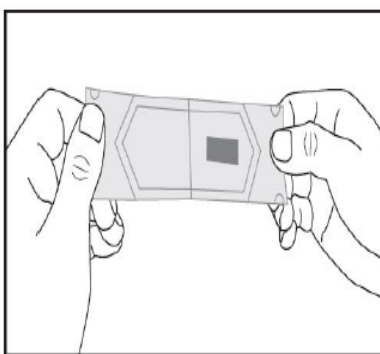
- a) Uzmite vrećicu, potražite oznaku strelice na jednom od kraćih rubova i držite vrećicu tako da je taj rub okrenut prema gore.



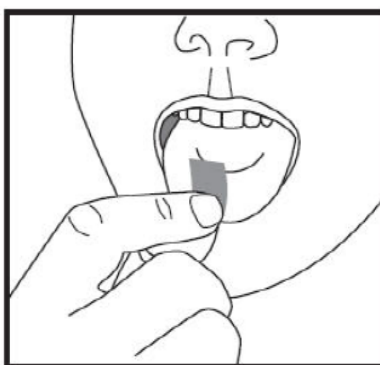
- b) Lagano odlijepite dva dijela povlačenjem na mjestu označenom strelicom. Sada možete držati svaki dio između palca i kažiprsta koristeći jednu ruku za svaki dio.



- c) Pažljivo odvajajte oba dijela vrećice u suprotnim smjerovima dok se ne razdvoje. Raspadljivi film za usta sada je vidljiv i nalazi se na jednom od razdvojenih dijelova vrećice.



- d) Izvadite raspadljivi film za usta suhim prstima iz vrećice i stavite ga u usta izravno na jezik. Brzo će se raspasti, tako da se može lako progutati.



Raspadljivi film za usta treba staviti u usta, na jezik. Usta trebaju biti prazna, a prsti suhi prije stavljanja raspadljivog filma za usta na jezik. Treba ga uzeti odmah nakon otvaranja vrećice.

Koliko uzeti

- Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglobovi:
Preporučena doza je jedan Svarya 10 mg raspadljivi film za usta jedanput na dan.
- Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća te za sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka:

Nakon najmanje 6 mjeseci liječenja krvnih ugrušaka, preporučena doza je jedan raspadljivi film za usta od 10 mg jedanput na dan ili jedan raspadljivi film za usta od 20 mg jedanput na dan. Liječnik Vam je propisao Svariya 10 mg raspadljivi film za usta jedanput na dan.

Svariya 10 mg raspadljivi film za usta može se uzimati s hranom ili bez nje.

Kada uzimati Svariya

Uzimajte raspadljivi film za usta svaki dan sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Pokušajte uzimati raspadljivi film za usta u isto vrijeme svaki dan kako bi Vam to pomoglo da ih ne zaboravite uzeti.

Liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglobovi:

Uzmite prvi raspadljivi film za usta 6 - 10 sati nakon operacije.

Ako ste imali veliku operaciju kuka, obično ćete uzimati raspadljivi film za usta tijekom 5 tjedana.

Ako ste imali veliku operaciju koljena, obično ćete uzimati raspadljivi film za usta tijekom 2 tjedna.

Ako uzmete više lijeka Svariya nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ako ste uzeli previše Svariya raspadljivog filma za usta. Uzimanje previše lijeka Svariya povećava rizik od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Svariya

Ako ste propustili dozu, uzmite je čim se sjetite. Idući raspadljivi film za usta uzmite sljedeći dan, a zatim nastavite uzimati raspadljivi film za usta jedanput na dan, kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljeni raspadljivi film za usta.

Ako prestanete uzimati Svariya

Nemojte prestati uzimati Svariya bez prethodnog razgovora s liječnikom jer Svariya 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, Svariya može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvnih ugrušaka, i Svariya 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
- iznimna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili angina pectoris

Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti liječenje.

• Znakovi teške kožne reakcije

- 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, hematološke

promjene i sistemske bolest (DRESS sindrom).
Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).

- **Znakovi teške alergijske reakcije**

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

Učestalosti 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 zglobov 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 (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- nakupljanje eozinofila, vrste granulocitnih bijelih krvnih stanica, što može uzrokovati upalu pluća (eozinofilna pneumonija)

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

- zatajivanje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrežima, 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 (kompartiment 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 Svariya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakoj vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan tog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Svariya sadrži

- Djelatna tvar je rivaroksaban
- Drugi sastojci su:
Mikrokristalična celuloza, hipromeloza, povidon K30, makrogolglicerolhidroksistearat, natrijev laurilsulfat, sukraloza, maltodekstrin, crveni željezov oksid, aroma paprene metvice, trietilcitrat, glicerol

Kako Svariya izgleda i sadržaj pakiranja

Svariya 10 mg raspadljivi film za usta je svjetlocrveni, pravokutni, tanki film koji se otapa u ustima.

Svaki raspadljivi film za usta pakiran je u 4-slojne laminirane vrećice (tj. papir/PET/Al/PE vrećicu)

Veličina pakiranja

10 raspadljivih filmova za usta

30 raspadljivih filmova za usta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9

10110 Zagreb
Hrvatska
Proizvođač

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u .

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Svariya 15 mg filmom obložene tablete

Svariya 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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- 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 Svariya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Svariya
3. Kako uzimati Svariya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Svariya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Svariya i za što se koristi

Svariya sadrži djelatnu tvar rivaroksaban.

Svariya se koristi 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 atriya.
- 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.

Svariya 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.

Svariya pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombotici. Djeluje tako što blokira faktor zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Svariya

Nemojte uzimati Svariya

- 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 Svariya i obavijestite o tome svog liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Svariya.

Budite posebno oprezni s lijekom Svariya

- 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 primete heparin kroz postavljeni venski ili arterijski put da bi ga se održalo otvorenim (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Svariya“)
 - 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 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.
- 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

Odnosi li se bilo što od toga na Vas, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Svariya. 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 Svariya 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 Svariya 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 Svariya tableta u djece tjelesne težine manje od 30 kg. Nema dovoljno informacija o njihovoj primjeni u djece i adolescenata u indikacijama za odrasle.

Drugi lijekovi i Svariya

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, klopidoogrel 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 Svariya 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 Svariya jer njegov učinak može biti smanjen. Vaš liječnik će odlučiti smijete li biti liječeni lijekom Svariya i morate li biti pod pažljivim nadzorom.

Trudnoća i dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Svariya 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.

Svariya sadrži makroglicerolhidroksistearat i natrij

Makroglicerolhidroksistearat može uzrokovati nadraženost želuca i proljev.

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

3. Kako uzimati Svariya

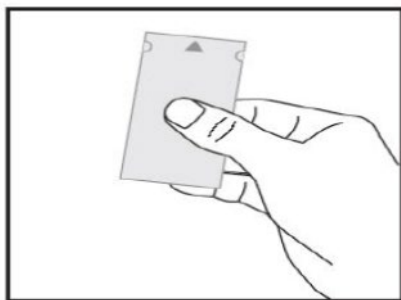
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Svariya 15 mg i 20 mg raspadljivi filmovi za usta namijenjeni su za primjenu kroz usta i moraju se uzimati s hranom, a mogu se uzimati s vodom ili bez nje. Pustite da se film raspadne u ustima prije nego što ga progutate slinom.

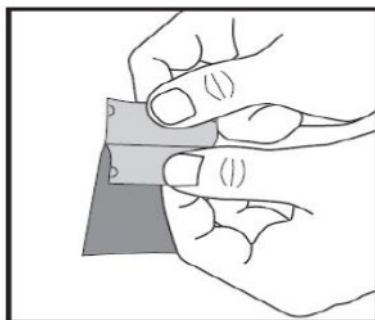
Upute za rukovanje lijekom Svariya

Važno: Nemojte rukovati raspadljivim filmom za usta mokrim rukama.

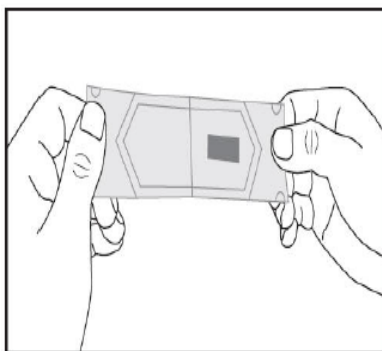
- a) Uzmite vrećicu, potražite oznaku strelice na jednom od kraćih rubova i držite vrećicu tako da je taj rub okrenut prema gore.



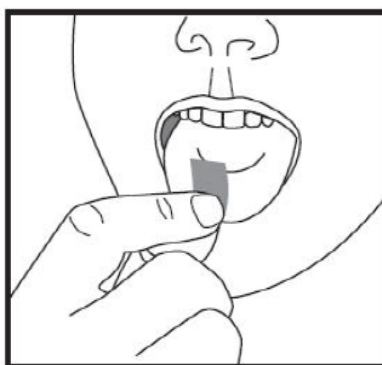
- b) Lagano odlijepite dva dijela povlačenjem na mjestu označenom strelicom. Sada možete držati svaki dio između palca i kažiprsta koristeći jednu ruku za svaki dio.



- c) Pažljivo odvajajte oba dijela vrećice u suprotnim smjerovima dok se ne razdvoje. Raspadljivi film za usta sada je vidljiv i nalazi se na jednom od razdvojenih dijelova vrećice.



- d) Izvadite raspadljivi film za usta suhim prstima iz vrećice i stavite ga u usta izravno na jezik. Brzo će se raspasti, tako da se može lako progutati.



Raspadljivi film za usta treba staviti u usta, na jezik. Usta trebaju biti prazna, a prsti suhi prije stavljanja raspadljivog filma za usta na jezik. Treba ga uzeti odmah nakon otvaranja vrećice.

Koliko uzeti

Odrasli

- Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u tijelu:
Preporučena doza je jedan raspadljivi film za usta Svariya 20 mg jedanput na dan.
Ako imate problema s bubrežima, doza se može smanjiti na jedan raspadljivi film za usta Svariya 15 mg jedanput na dan.
- Ako Vam je potreban postupak za liječenje začepljenih krvnih žila u srcu (koji se naziva perkutana koronarna intervencija – PCI s umetanjem stenta), postoje ograničeni dokazi da se doza može smanjiti na jedan raspadljivi film za usta Svariya 15 mg jedanput na dan (ili na jedan raspadljivi film za usta Svariya 10 mg jedanput na dan u slučaju da Vam bubrezi ne rade ispravno) uz antitrombocitni lijek kao što je klopidoogrel.
- Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća te za sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka
Preporučena doza je jedan raspadljivi film za usta Svariya 15 mg dvaput na dan tijekom prva 3 tjedna. Za liječenje nakon 3 tjedna, preporučena doza je jedan raspadljivi film za usta Svariya 20 mg jedanput na dan.
Nakon najmanje 6 mjeseci liječenja krvnih ugrušaka liječnik može odlučiti nastaviti liječenje jednim raspadljivim filmom za usta od 10 mg jedanput na dan ili jednim raspadljivim filmom za usta od 20 mg jedanput na dan.
Ako imate problema s bubrežima i uzimate jedan raspadljivi film za usta Svariya 20 mg jedanput na dan, liječnik može odlučiti smanjiti dozu za liječenje nakon 3 tjedna na jedan raspadljivi film za usta Svariya 15 mg jedanput na dan ako je rizik od krvarenja veći od rizika od pojave drugog krvnog ugruška.

Djeca i adolescenti

Doza lijeka Svariya ovisi o tjelesnoj težini, a izračunat će je liječnik.

- Preporučena doza za djecu i adolescente tjelesne **težine između 30 kg i manje od 50 kg je jedan Svariya 15 mg raspadljivi film za usta** jedanput na dan.
- Preporučena doza za djecu i adolescente tjelesne **težine od 50 kg ili više je jedan Svariya 20 mg raspadljivi film za usta** jedanput na dan.

Svaku dozu lijeka Svariya uzmite s pićem (npr. vodom ili sokom) tijekom obroka. Uzmite raspadljive filmove za usta svaki dan u približno isto vrijeme. Razmislite o postavljanju alarma koji će vas podsjetiti.

Za roditelje ili skrbnike: promatrajte dijete kako biste bili sigurni da je uzelo cijelu dozu.

Budući da se doza lijeka Svariya temelji na tjelesnoj težini, važno je održavati zakazane posjete liječniku jer će možda trebati prilagoditi dozu kako se tjelesna težina mijenja.

Nikada nemojte sami prilagođavati dozu lijeka Svariya. Liječnik će prilagoditi dozu ako je potrebno.

Nemojte lomiti raspadljivi film za usta kako biste dobili dio doze raspadljivog filma za usta. Ako je potrebna niža doza, koristite drugi oblik rivaroksabana (granule za oralnu suspenziju).

Ako ispljunete dozu ili povratite

- u manje od 30 minuta nakon što ste uzeli Svariya, trebate uzeti novu dozu.
- u više od 30 minuta nakon što ste uzeli Svariya, nemojte uzeti novu dozu. U tom slučaju, sljedeću dozu lijeka Svariya uzmite kad je i vrijeme prema uobičajenom rasporedu.

Obratite se liječniku ako opetovano ispljunete dozu ili povratite nakon uzimanja lijeka Svariya.

Kada uzimati Svariya

Uzimajte raspadljivi film(e) za usta svaki dan sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Pokušajte uzimati raspadljivi film za usta u isto vrijeme svaki dan kako bi Vam to pomoglo da ih ne zaboravite uzeti.

Liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u tijelu: Ako Vam je potrebno vratiti normalne otkucaje srca postupkom koji se zove kardioverzija, uzmite Svariya u vrijeme koje Vam je rekao liječnik.

Ako ste zaboravili uzeti Svariya

Odrasli, djeca i adolescenti:

Ako uzimate jedan raspadljivi film za usta od 20 mg ili jedan raspadljivi film za usta od 15 mg jedanput na dan i propustili ste dozu, uzmite ga čim se sjetite. Nemojte uzeti više od jednog raspadljivog filma za usta u jednom danu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Sljedeći raspadljivi film za usta uzmite sljedeći dan, a zatim nastavite uzimati jedan raspadljivi film za usta jedanput na dan.

Odrasli:

Ako uzimate jedan raspadljivi film za usta od 15 mg dvaput na dan i propustili ste dozu, uzmite ga čim se sjetite. Nemojte uzeti više od dva raspadljiva filma za usta od 15 mg u jednom danu. Ako zaboravite uzeti dozu, možete uzeti dva raspadljiva filma za usta od 15 mg u isto vrijeme kako biste dobili ukupno dva raspadljiva filma za usta (30 mg) u jednom danu. Sljedećeg dana trebate nastaviti uzimati jedan raspadljivi film za usta od 15 mg dvaput na dan.

Ako uzmete više lijeka Svariya nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ako ste uzeli previše Svariya raspadljivog filma za usta. Uzimanje previše Svariya povećava rizik od krvarenja.

Ako prestanete uzimati Svariya

Nemojte prestati uzimati Svariya bez prethodnog razgovora s liječnikom jer Svariya 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, Svariya može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi koji se koriste za smanjenje stvaranja krvnih ugrušaka, i Svariya 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 Vi ili Vaše dijete 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
 - iznimna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja, neobjašnjeno oticanje, nedostatak zraka, bol u prsnoj koži ili angina pectoris
Vaš liječnik može odlučiti hoćete li biti pod pažljivim nadzorom ili će promijeniti liječenje.
- **Znakovi teške kožne reakcije**
 - 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, hematološke promjene i sistemsku bolest (DRESS sindrom).
Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka (u do 1 na 10 000 osoba).
- **Znakovi teške alergijske reakcije**
 - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje; koprivnjača i otežano disanje; nagli pad krvnog tlaka.

Učestalosti 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 zglobovima 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 gušteračnih 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 (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- nakupljanje eozinofila, vrste granulocitnih bijelih krvnih stanica, što može uzrokovati upalu pluća (eozinofilna pneumonija)

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

- zatajivanje bubrega nakon teškog krvarenja
- krvarenje u bubrežima, ponekad uz pojavu krvi u mokraći, što dovodi do poremećaja rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa)

- povećan tlak u mišićima nogu ili ruku nakon krvarenja, što uzrokuje bol, oticanje, promjenu osjeta, utrnulost ili paralizu (kompartiment sindrom nakon krvarenja)

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Svarya 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)

- ubrzani otkucaji 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 Svarya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakoj vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan tog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

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 Svarya sadrži

- Djelatna tvar je rivaroksaban
- Drugi sastojci su:
Mikrokristalična celuloza, hipromeloza, povidon K30, makrogolglicerolhidroksistearat, natrijev laurilsulfat, sukraloza, maltodekstrin, crveni željezov oksid, aroma paprene metvice, trietilcitrat, glicerol.

Kako Svarya izgleda i sadržaj pakiranja

Svarya 15 mg i 20 mg raspadljivi film za usta je svjetlocrveni, pravokutni, tanki film koji se otapa u ustima.

Svaki raspadljivi film za usta pakiran je u 4-slojne laminirane vrećice (tj. papir/PET/Al/PE vrećicu)

Veličina pakiranja

10 raspadljivih filmova za usta

30 raspadljivih filmova za usta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Hrvatska
Proizvođač

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal
Austrija

Ova je uputa posljednji put revidirana u .

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>