SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rivaroksaban Teva GmbH 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Žuta, okrugla (promjera približno 5,8 mm) filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „T“ na jednoj strani te oznakom „4X“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza je 2,5 mg dvaput na dan.

Akutni koronarni sindrom
Bolesnici koji uzimaju Rivaroksaban Teva GmbH u dozi od 2,5 mg dvaput na dan također moraju svakodnevno uzimati dozu od 75-100 mg ASK-a ili dnevnu dozu od 75-100 mg ASK-a uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopidogrela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.
Liječenje treba redovito procjenjivati za svakog pojedinog bolesnika važući rizik od ishemijskih događaja nasuprot riziku od krvarenja. O produljenju liječenja preko 12 mjeseci mora se odlučiti za svakog bolesnika individualno jer je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti dio 5.1).

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

BKA/BPA
Bolesnici koji uzimaju Rivaroksaban Teva GmbH u dozi od 2,5 mg dvaput na dan također moraju svakodnevno uzimati ASK u dozi od 75-100 mg. U bolesnika u kojih je uspješno proveden postupak

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA, liječenje ne smije započeti prije nego što se postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

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

Akutni koronarni sindrom, BKA/BPA
Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom
U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili zahvatom na krvnim žilama kojima je potrebna dvojna antitrombocitna terapija, nastavak primjene lijeka Rivaroksaban Teva GmbH u dozi od 2,5 mg dvaput na dan treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te antitrombocitnoj terapiji. Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s dvojnom antitrombocitnom terapijom ispitane su u bolesnika:

- s nedavnim akutnim koronarnim sindromom, u kombinaciji s ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina (vidjeti dio 4.1) i
- u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, u kombinaciji s ASK-om i, ako je primjenjivo, kratkotrajnom primjenom klopidogrela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Propuštena doza
Ako propusti dozu, bolesnik treba nastaviti s uobičajenom dozom prema preporuci u sljedećem predviđenom terminu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

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

Prelazak bolesnika s lijeka Rivaroksaban Teva GmbH na antagoniste vitamina K (VKA)
Postoji mogućnost za neadekvatnu antikoagulaciju tijekom prelaska s lijeka Rivaroksaban Teva GmbH na antagoniste vitamina K. Tijekom prelaska na zamjenski antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu adekvatnu antikoagulaciju. Mora se uzeti u obzir da Rivaroksaban Teva GmbH može pridonijeti povišenom INR-u.
U bolesnika koji prelaze s lijeka Rivaroksaban Teva GmbH na antagoniste vitamina K, antagonisti vitamina K se moraju davati istodobno dok vrijednost INR ne bude ≥ 2.0. Tijekom prva dva dana razdoblja prebacivanja mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K, nakon čega slijedi doziranje antagonista vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju Rivaroksaban Teva GmbH 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 Rivaroksaban Teva GmbH. Nakon što se Rivaroksaban Teva GmbH ukine, INR se može pouzdano izmjeriti najmanje 24 sata nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

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

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

Starija populacija
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
Rizik od krvarenja povećava se s povećanjem dobi (vidjeti dio 4.4).

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

Spol
Dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od velikog krvarenja. To može uključivati 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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

situacijama kad se mijenja antikoagulacijska terapija (vidjeti dio 4.2) ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).

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

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

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

Djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina.
U bolesnika s BKA-om/BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan ispitane su u kombinaciji s ASK-om. U bolesnika u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatnu kratkotrajnu primjenu klopidogrela. Ako je potrebna, dvojna antitrombocitna terapija s klopidogrelom treba biti kratkotrajna: dugotrajnu dvojnu antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati (vidjeti dio 5.1).

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

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

Rizik od krvarenja
Kao i s drugim antikoagulansima, u bolesnika koji uzimaju Rivaroksaban Teva GmbH mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se njegova pažljiva primjena u stanjima s povišenim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka. Rivaroksaban Teva GmbH 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 jednostrukom ili dvojnom antitrombocitnom terapijom. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni.

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. Stoga primjenu lijeka Rivaroksaban Teva GmbH u kombinaciji s dvojnom antitrombocitnom terapijom u bolesnika za koje se zna da imaju povećani rizik od krvarenja treba uravnotežiti u odnosu na korist za sprječavanje aterotrombotskih događaja. Dodatno, u tih bolesnika nakon početka liječenja mora se pozorno pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (vidjeti dio 4.8). Pri svakom neobjašnjenom padu vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje razine rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

situacijama gdje poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. predoziranje ili hitna operacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

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

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

Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilatna kiselina (ASK) i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi). U bolesnika koji imaju rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje (vidjeti dijelive 4.5 i 5.1).
Bolesnici liječeni lijekom Rivaroksaban Teva GmbH i antitrombocitnim lijekovima smiju biti istodobno liječeni nestereoidnim protuupalnim lijekovima samo ako je korist veća od rizika od krvarenja.

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

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

Bolesnici s rakom
Bolesnici sa zloćudnim bolestima mogu istodobno imati povišen rizik i od krvarenja i od tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja potrebno je provesti zasebno za

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

svakog bolesnika s aktivnom zloćudnom bolešću, a ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani s povišenim rizikom od krvarenja tijekom terapije rivaroksabanom.
U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena rivaroksabana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s umjetnim srčanim zaliscima
Rivaroksaban se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana nisu ispitivane u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, stoga nema podataka u prilog tomu da rivaroksaban osigurava adekvatnu antikoagulaciju u toj skupini bolesnika. Liječenje lijekom Rivaroksaban Teva GmbH 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 koji su imali moždani udar i/ili TIA-u
Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom
Rivaroksaban Teva GmbH 2,5 mg kontraindiciran je za liječenje akutnog koronarnog sindroma u bolesnika koji su imali moždani udar ili TIA-u (vidjeti dio 4.3). Ispitana je nekolicina bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su imali moždani udar ili TIA-u, ali ograničeni podaci o djelotvornosti koji su dostupni pokazuju da ovi bolesnici nemaju koristi od ovog liječenja.

Bolesnici s BKA-om/BPA-om
Bolesnici s BKA-om/BPA-om koji su prethodno imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar, ili ishemijski, nelakunarni moždani udar unutar prethodnih mjesec dana nisu ispitivani (vidjeti dio 4.3). Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, a koji su prethodno imali moždani udar ili TIA-u, nisu ispitivani. U tih bolesnika koji primaju dvojnu antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati liječenje rivaroksabanom 2,5 mg.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija
Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji mogu rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja može se povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili ponavljajućom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Uoči li se neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. U bolesnika koji primaju antikoagulanse ili će ih primati za tromboprofilaksu, liječnik mora prije neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik. Nema kliničkog iskustva s primjenom rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i antitrombocitnih lijekova u ovakvim situacijama. Primjenu inhibitora agregacije trombocita potrebno je prekinuti sukladno proizvođačevim preporukama navedenim u informacijama o lijeku.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2). Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata
Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, Rivaroksaban Teva GmbH 2,5 mg mora prestati uzimati najmanje 12 sati prije zahvata, ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika.
Ako se u bolesnika planira elektivni kirurški zahvat i antitrombocitni učinak nije poželjan, potrebno je prekinuti primjenu inhibitora agregacije trombocita sukladno uputama proizvođača. Ako se postupak ne može odgoditi, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja s obzirom na hitnost zahvata.
Primjena lijeka Rivaroksaban Teva GmbH mora se nastaviti čim prije nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija
S porastom dobi može biti povećan rizik od krvarenja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

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

Informacija o pomoćnim tvarima
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 ritonavirom (600 mg dvaput na dan) dovela je do porasta srednje vrijednosti AUC rivaroksabana za 2,6 puta / 2,5 puta te do porasta srednje vrijednosti Cmax 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 Rivaroksaban Teva GmbH 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

povećanja Cmax 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 Cmax 1,3 puta. Interakcija s flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visoko rizičnih bolesnika. (Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega: vidjeti dio 4.4).

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

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

NSAIL/inhibitori agregacije trombocita
Nakon istodobne primjene rivaroksabana (15 mg) s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja. Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.
Kad se rivaroksaban primijenio istodobno s 500 mg acetilsalicilatne kiseline, nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije.
Klopidogrel (početna doza od 300 mg, potom doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg) , ali je uočeno značajno produljenje vremena krvarenja u podskupini bolesnika, koje nije bilo u korelaciji s agregacijom trombocita, s razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa-receptora.
Nužan je oprez ako su bolesnici istodobno liječeni NSAIL-ima (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) i inhibitorima agregacije trombocita, jer ti lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

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

Varfarin
Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K, varfarina (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ili s rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) produljio je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se uočiti pojedinačne vrijednosti INR-a do 12), dok su učinci na aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i endogeni trombinski potencijal bili aditivni.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci rivaroksabana tijekom prijelaznog razdoblja, mogu se koristiti mjerenja anti-faktor Xa aktivnosti, PiCT i HepTest jer na njih varfarin ne utječe. Četvrtoga dana nakon zadnje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) odražavali su samo učinak rivaroksabana.
Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, može se koristiti mjerenje INR-a kod C_{min} rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana) jer rivaroksaban minimalno utječe na ovaj test u to vrijeme.
Nije uočena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Sigurnost i djelotvornost rivaroksabana u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzičnog rizika od krvarenja i dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, Rivaroksaban Teva GmbH je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).
Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja rivaroksabanom.

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

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

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rivaroksaban Teva GmbH 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, ukupne dnevne doze i maksimalno trajanje liječenja u ispitivanjima faze III u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Indikacija	Broj	Ukupna dnevna doza	Maksimalno

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	bolesnika *		**trajanje liječenja**
Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	6097	10 mg	39 dana
Prevencija venske tromboembolije (VTE) u hospitaliziranih nekirurških bolesnika	3997	10 mg	39 dana
Liječenje duboke venske tromboze (DVT), plućne embolije (PE) i prevencija njihovog ponovnog javljanja	6790	od 1. do 21. dana: 30 mg od 22. dana nadalje: 20 mg Nakon najmanje 6 mjeseci: 10 mg ili 20 mg	21 mjesec
Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u donošene novorođenčadi i djece u dobi manjoj od 18 godina nakon početka standardnog antikoagulacijskog liječenja	329	Doza prilagođena tjelesnoj težini radi postizanja izloženosti slične onoj opaženoj u odraslih liječenih zbog DVT-a primjenom 20 mg rivaroksabana jedanput na dan	12 mjeseci
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija	7750	20 mg	41 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS)	10 225	5 mg ili 10 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili ASK i klopidogrel ili tiklopidin	31 mjesec
Prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika s BKA-om/BPA-om	18 244	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK ili 10 mg u monoterapiji	47 mjeseci
	3256**	5 mg primijenjenih istodobno uz ASK	42 mjeseca

* Bolesnici koji su bili izloženi najmanje jednoj dozi rivaroksabana

** Iz ispitivanja VOYAGER PAD

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

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

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

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

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

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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				Zatajivanje bubrega/akutno zatajivanje bubrega kao posljedica krvarenja dostatnog da

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

(uključujući povišeni kreatinin u krvi i povišenu ureju u krvi)				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 rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) varirat će ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 „Zbrinjavanje krvarenja“). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalno krvarenje te genitourinarno krvarenje uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstruacijsko krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, prema procjeni. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja“). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i / ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsištu ili angine pektoris.

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

4.9 Predoziranje

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

Zbrinjavanje krvarenja
Ako dođe do komplikacija krvarenja u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban, sljedeća primjena rivaroksabana se mora odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Rivaroksaban ima 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 zgrušnjavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno je kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban vrlo ograničeno. Preporuka se također temelji i na ograničenim nekliničkim podacima. Razmotrit će se ponovno doziranje rekombiniranog faktora VIIa i titriranje ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju (vidjeti dio 5.1).

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja
Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon peroralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost
Akutni koronarni sindrom
Klinički program za rivaroksaban osmišljen je da bi se pokazala djelotvornost rivaroksabana u sprječavanju kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara u ispitanika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda s povišenjem ST spojnice [STEMI], infarkt miokarda bez povišenja ST-spojnice [NSTEMI] ili nestabilna angina pektoris). U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 bolesnika bilo je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine: rivaroksaban 2,5 mg peroralno dvaput na dan, 5 mg peroralno dvaput na dan ili placebo dvaput na dan primijenjen istodobno s ASK-om samom ili s ASK-om uz dodatak tienopiridina (klopidogrel ili tiklopidin). Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, mlađi od 55 godina, morali su imati diabetes mellitus ili prethodni infarkt miokarda. Medijan trajanja liječenja iznosio je 13 mjeseci I ukupno trajanje liječenja iznosilo je do gotovo 3 godine. 93,2% bolesnika istodobno je primalo ASK uz dodatak tienopiridina, a 6,8% samo ASK. Među bolesnicima koji su primali dvostruku antitrombocitnu terapiju, 98,8% primalo je klopidogrel, 0,9% primalo je tiklopidin, a 0,3% primalo je prasugrel. Bolesnici su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše 7 dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali čim je to bilo moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se obično prekinula parenteralna antikoagulacijska terapija.

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

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. Korist je rezultat smanjenja KV smrti i IM i javlja se rano s neprekidnim učinkom kroz cijelo razdoblje liječenja (vidjeti tablicu 4 I sliku 1). Prvi

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

sekundarni ishod (svi uzroci smrti, infarkt miokarda ili moždani udar) također je bio značajno smanjen. Dodatna je retrospektivna analiza pokazala nominalno značajno smanjenje stope incidencije tromboze stenta u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 4). Stope incidencije glavnog ishoda sigurnosti (nekoronarna arterijska premosnica (CABG) TIMI velika krvarenja) bile su više u bolesnika liječenih rivaroksabanom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti tablicu 6). Međutim, stope incidencije bile su slične kod rivaroksabana i placeba za komponente krvarenja sa smrtnim ishodom, hipotenzije koja je zahtijevala liječenje intravenskim inotropnim sredstvima i kirurških zahvata zbog krvarenja koje ne prestaje. U tablici 5 prikazani su rezultati djelotvornosti u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Rezultati sigurnosti u ovoj podskupini bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bili su usporedivi s ukupnim rezultatima sigurnosti. Bolesnici s povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) koji prethodno nisu imali moždani udar/TIA činili su 80% populacije uključene u ispitivanje. Rezultati ove populacije bolesnika bili su također u skladu s općenitim rezultatima djelotvornosti I sigurnosti.

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

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom a)**	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5114 n (%) omjer hazarda o (95% CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo N=5113 n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Smrtnost od svih uzroka	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Infarkt miokarda	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Moždani udar	46 (0,9%) 1.13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboza stenta	61 (1.2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

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

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

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji [a)]**	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=3114 n (%) omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo N=3096 n (%)**
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Smrtnost od svih uzroka	31 (1,0%)	49 (1,6%)

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	
Infarkt miokarda	115 (3.7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Moždani udar	27 (0.9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboza stenta	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

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

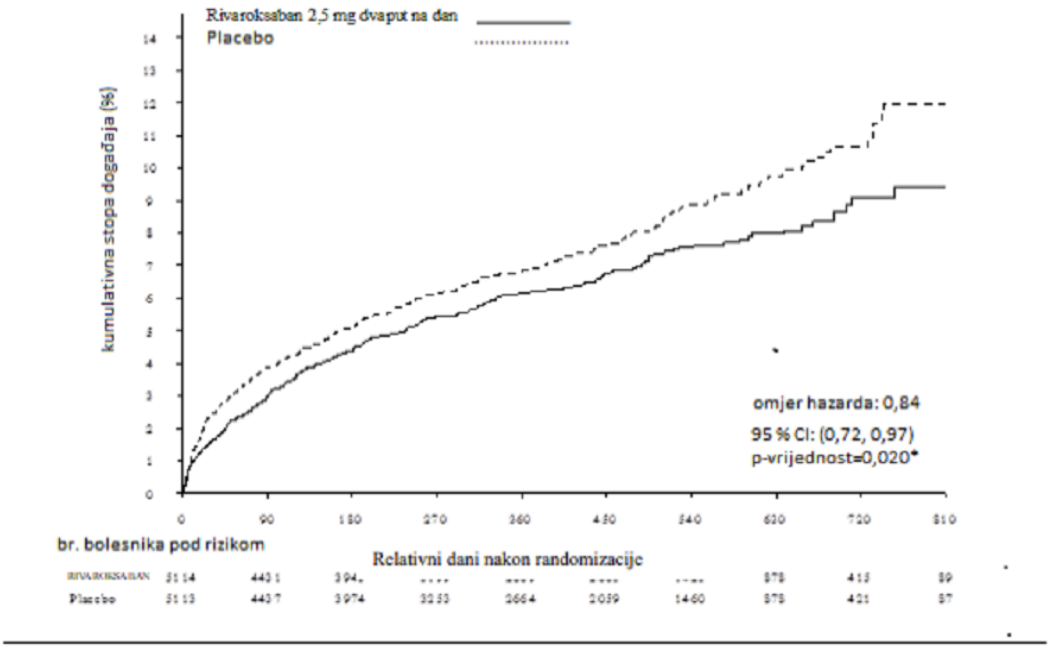
Tablica 6: Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacija uključena u ispitivanje	**Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom[a)]**	
Terapijska doza	**rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5115 n (%) omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost [b)]**	**Placebo N=5125 n(%)**
Ne-CABG TIMI veliko krvarenje*	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0.1%) 0.67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Simptomatsko intrakranijalno krvarenje	14 (0.3%) 2.83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotenzija koja zahtijeva liječenje intravenskim inotropnim lijekovima	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Kirurški zahvat zbog krvarenja koje ne prestaje	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi u razdoblju od 48 sati	19 (0,4%)	6 (0,1%)

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

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO



BKA/BPA

Ispitivanje faze III pod nazivom COMPASS (27 395 bolesnika, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) pokazalo je djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u prevenciji kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara u bolesnika s BKA-om ili simptomatskim BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja. Bolesnici su bili praćeni tijekom medijana od 23 mjeseca, a maksimalno 3,9 godina.

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

U bolesnika s BKA-om bolest je zahvaćala više krvnih žila i/ili su ti bolesnici prethodno imali infarkt miokarda. Bolesnici u dobi < 65 godina morali su imati aterosklerozom zahvaćena barem dva krvožilna područja ili najmanje dva dodatna čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest. Bolesnici s BPA-om imali su prethodne intervencije kao što je ugradnja premosnice ili perkutana transluminalna angioplastika ili amputacija uda ili stopala zbog bolesti arterija ili intermitentne klaudikacije s omjerom krvnog tlaka na gležnju i nadlaktici < 0,90 i/ili značajnu stenozu periferne arterije ili prethodnu revaskularizaciju karotidne arterije ili asimptomatsku stenozu karotidne arterije ≥ 50%.

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

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

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

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om** [a]					
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan N=9152**		**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126**			
	Bolesnici s događajima	**KM %**	**Bolesnici s događajim a**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-vrijednost** [b]
Moždani udar, infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- moždani udar	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- infakrt miokarda	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0.70;1,05)	p = 0,14458
-kardiovaskularna smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Smrtnost od svih uzroka	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Akutna ishemija ekstremiteta	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

[a] analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize

[b] naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost

* Smanjenje primarnog ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

CI: raspon pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierova procjena rizika kumulativne incidencije izračunatog nakon 900 dana

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tablica 8: Rezultati sigurnosti primjene iz ispitivanja faze III COMPASS

Ispitivana populacija	**Bolesnici s BKA-om/BPA-om** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan, N=9152 n (kum. rizik %)**	**ASK 100 mg jedanput na dan N=9126 n (kum. rizik %)**	**Omjer hazarda (95 % CI)** **p-vrijednost** [b)]
Veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
-Događaj krvarenja sa smrtnim ishodom	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritični organ (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na mjestu kirurškog zahvata koje je zahtijevalo ponovnu operaciju (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Krvarenje koje je dovelo do hospitalizacije (bez smrtnog ishoda, ne u kritični organ, nije zahtijevalo ponovnu operaciju)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Uz noćenje u bolnici	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Bez noćenja u bolnici	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Veliko gastrointestinalno krvarenje	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
Veliko intrakranijalno krvarenje	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

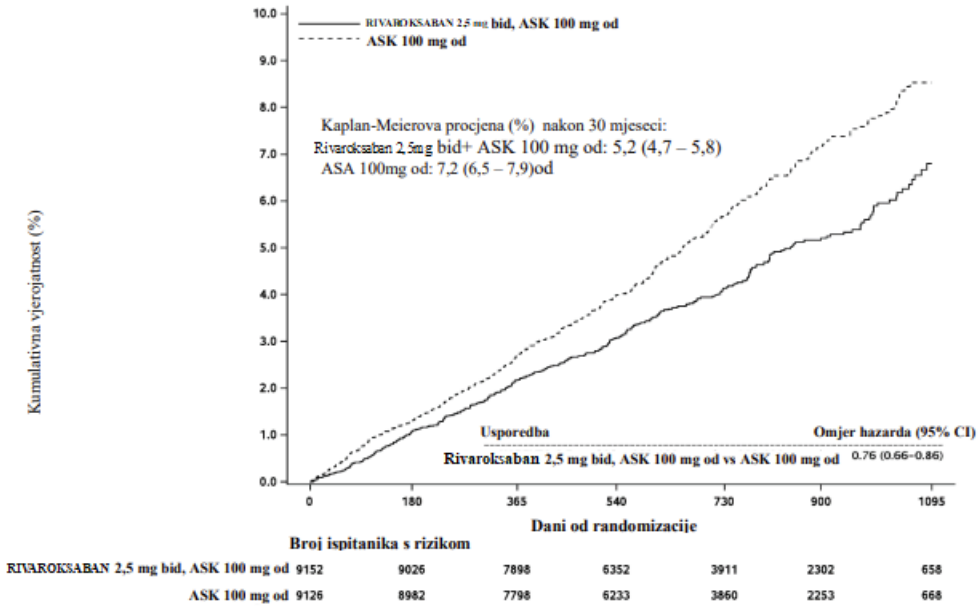
a) analiza skupine bolesnika planirane za liječenje, primarne analize

b) naspram ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost

CI: raspon pouzdanosti; kum. rizik: rizik kumulativne incidencije (Kaplan-Meierova procjena) nakon 30 mjeseci; ISTH: Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. International Society on Thrombosis and Haemostasis)

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

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO



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

<u>Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA</u>

U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju faze III pod nazivom **VOYAGER PAD**, 6564 bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA randomizirano je u omjeru 1 : 1 u jednu od dvije skupine koje su primale antitrombotsku terapiju: skupinu koja je primala rivaroksaban od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan ili u skupinu koja je primala ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primati standardnu dozu klopidogrela jedanput na dan najdulje 6 mjeseci. Cilj ispitivanja bio je dokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana uz dodatak ASK-a u prevenciji infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije uda ili velike amputacije zbog vaskularne etiologije u bolesnika u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA. Bili su uključeni bolesnici u dobi od ≥ 50 godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim BPA-om donjeg uda dokazanim na svim sljedećim razinama: kliničkoj (tj. funkcionalna ograničenja), anatomskoj (tj. slikovni dokazi BPA distalno od vanjske ilijačne arterije) i hemodinamičkoj (indeks gležanj-nadlaktica [engl. ankle-brachial index, ABI] ≤ 0,80 ili indeks palac-nadlaktica [engl. toe-brachial index, TBI] ≤ 0,60 u bolesnika bez prethodne revaskularizacije udova u anamnezi ili ABI ≤ 0,85 ili TBI ≤ 0,65 u bolesnika s prethodnom revaskularizacijom u anamnezi). Bili su isključeni bolesnici kojima je bila potrebna dvojna antitrombocitna terapija > 6 mjeseci ili bilo koja dodatna antitrombocitna terapija osim ASK-a i klopidogrela, ili oralna antikoagulacijska terapija, kao i bolesnici s anamnezom intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara ili TIA-e ili bolesnici s eGFR < 15 ml/min. Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 24 mjeseca, a najdulje praćenje trajalo je 4,1 godinu. Srednja vrijednost dobi uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% populacije bolesnika bilo je u dobi od > 75 godina. Medijan vremena od indeksnog postupka revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja iznosio je 5 dana u cjelokupnoj populaciji (6 dana nakon kirurške i 4 dana nakon endovaskularne revaskularizacije uključujući kombinirane postupke). Ukupno je 53,0% bolesnika primalo kratkotrajnu osnovnu terapiju klopidogrelom u medijanu trajanja od 31 dana. Prema planu ispitivanja, ispitivano liječenje moglo je započeti čim je bilo moguće, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog postupka revaskularizacije, kao kriterija za uključenje, i nakon uspostavljene hemostaze. Rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om od 100 mg jedanput na dan

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

bio je superioran u usporedbi s primjenom samo ASK-a u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije udova i velike amputacije zbog vaskularne etiologije (vidjeti tablicu 9). Događaji TIMI velikog krvarenja kao primarni ishod sigurnosti bili su češći u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti tablicu 10). Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su ispitani prema unaprijed određenom, hijerarhijskom redoslijedu (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

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

[a)] skup podataka za analizu populacije planirane za liječenje, primarne analize; prema prosudbi ICAC-a

[b)] kompozitni ishod sastavljen od infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznati uzrok smrti), akutne ishemije uda i velike amputacije zbog vaskularne etiologije

[c)]) u obzir se uzima samo prva pojava ishodnog događaja uključenog u analizu unutar opsega podataka za jednog ispitanika

[d)] HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijatom.

[e)] Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.

[f)] Akutna ishemija uda definirana je kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije uda bilo uz novi deficit pulsa ili uz potrebnu terapijsku intervenciju (tj. trombolizu ili trombektomiju ili hitnu revaskularizaciju) koja je dovela do hospitalizacije

* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

CI: raspon pouzdanosti; KV: kardiovaskularni, ICAC (engl. Independent Clinical Adjudication Committee): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tablica 10: **Rezultati sigurnosti u ispitivanju faze III VOYAGER PAD**

Ispitivana populacija	**Bolesnici u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA** [a)]		
Terapijska doza	**Rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om 100 mg jedanput na dan** **N=3256** **N (kum.rizik %)**[b)]	**ASK 100 mg jedanput na dan** **N=3248** **n (kum.rizik %)**[b)]	**omjer hazarda (95% CI)** [c)] **p-vrijednost** [d)]
TIMI veliko krvarenje (CABG / ne-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- intrakranijalno krvarenje	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- manifestno krvarenje povezano sa sniženjem Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15%	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
ISTH veliko krvarenje	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- krvarenje sa smrtnim ishodom	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- krvarenje u kritični organ bez smrtnog ishoda	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
ISTH klinički značajno krvarenje koje nije veliko	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

[a)] Skup podataka za analizu sigurnosti (svi randomizirani ispitanici s najmanje jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*): Neovisno povjerenstvo za kliničku procjenu

[b)] n = broj ispitanika s događajem, N = broj ispitanika pod rizikom, % = 100 * n/N, n/100b-god = omjer broja ispitanika s incidentnim događajima / kumulativno vrijeme pod rizikom

[c)] HR (95% CI) se temelji na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranih prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao jedinom kovarijatom.

[d)] Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti postupka i primjeni klopidogrela s liječenjem kao faktorom.

Bolesnici s BKA-om koji imaju zatajivanje srca

COMMANDER HF ispitivanje uključilo je 5022 bolesnika sa zatajivanjem srca i značajnom bolesti koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije radi dekompenzacije srčanog zatajivanja, koji su randomizirani u jednu od dvije skupine: rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan (N=2507) ili placebo (N=2515). Ukupni medijan trajanja liječenja bio je 504 dana. Bolesnici su morali imati simptomatsko zatajivanje srca najmanje 3 mjeseca i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (engl. left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤40% unutar jedne godine od uključenja. Medijan početnih vrijednosti ejekcijske frakcije bio je 34% (interkvartilni raspon 28% – 38%), a 53% ispitanika bili su kategorije III ili IV, prema NYHA klasifikaciji.

Primarna analiza djelotvornosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je primala placebo s HR=0,94 (95% CI 0,84 – 1,05), p=0,270. Za smrtnost od svih uzroka, nije bilo razlike između rivaroksabana i placeba u broju događaja (stopa događaja na 100 bolesnik-godina; 11,41 naspram 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Stopa događaja za infarkt miokarda na 100 bolesnik-godina bila je 2,08 naspram 2,52 26 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 do 1,08; p=0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 bolesnik-godina bila je 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 do 0,95; p=0,023). Glavni ishod sigurnosti (tj. kompozitni ishod koji obuhvaća smrtonosna krvarenja ili krvarenja u kritični prostor s mogućnosti trajnog invaliditeta) javio se u 18 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban 2,5 mg

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

dvaput na dan te u 23 (0,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43 – 1,49; p=0,484). Veliko krvarenje, prema kriterijima ISTH-a, značajno je povećano u skupini s rivaroksabanom u odnosu na placebo (stopa događaja na 100 bolesnik-godina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 – 2,39; p=0,003). U bolesnika s blagim i umjerenim zatajivanjem srca učinci liječenja za podskupine iz ispitivanja COMPASS bili su slični onima iz cjelokupne ispitivane populacije (vidjeti dio BKA/BPA).

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Farmakokinetika rivaroksabana približno je linearna do doze od oko 15 mg jedanput na dan. Pri višim dozama rivaroksaban pokazuje apsorpciju ograničenu oslobađanjem, uz smanjenu bioraspoloživost i smanjenu brzinu apsorpcije s povišenjem doze. To je izraženije natašte nego u sitom stanju. Varijabilnost farmakokinetike rivaroksabana umjerena je s interindividualnom varijabilnošću (CV %) u rasponu od 30 do 40%.
Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegovog oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Zabilježeno je smanjenje AUC za 29% i C_{max} za 56% u usporedbi s tabletom kad se rivaroksaban iz granulata oslobađa u proksimalnom tankom crijevu. Izloženost se dodatno 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.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

Biotransformacija i eliminacija
Oko 2/3 primijenjene doze rivaroksabana metabolički se razgradi, od čega se oko polovina eliminira bubrezima, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno putem bubrega u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom. Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izoformama. Oksidacijska razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza glavna su mjesta biotransformacije. Istraživanja *in vitro* pokazala su da je rivaroksaban supstrat transportnih proteina P-gp-a (engl. *P-glycoprotein*) i BCRP-a (engl. *breast cancer resistance protein*). Nepromijenjeni rivaroksaban najvažniji je spoj u ljudskoj plazmi, bez glavnih ili djelatnih cirkulirajućih metabolita. Budući da mu sistemski klirens iznosi oko 10 l/h, rivaroksaban se može svrstati među lijekove s niskim klirensom. Nakon intravenski primijenjene doze od 1 mg, poluvrijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme odvija se s terminalnim pouvijekom 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 FK/FD između koncentracije i PV-a.
Rivaroksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom, Child-Pugh stadija B i C (vidjeti dio 4.3).

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata u dobi do 18 godina u indikacijama akutni koronarni sindrom i BKA/BPA nisu ustanovljene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Jezgra tablete:
manitol
natrijev laurilsulfat
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica:
poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVdC//Alu perforirani blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 ili 196x1 filmom obloženu tabletu.

HDPE bočice s polipropilenskim (PP) navojnim čepom.
Svako pakiranje sadrži jednu bočicu koja sadrži 100 filmom obloženih tableta ili jednu bočicu koja sadrži 200 filmom obloženih tableta ili dvije bočice, svaka sa 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Drobljenje tableta
Tablete rivaroksabana mogu se zdrobiti i suspendirati u 50 ml vode te primijeniti kroz nazogastričnu sondu ili želučanu sondu za hranjenje nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Nakon toga sondu je potrebno isprati vodom. Budući da apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu oslobađanja djelatne tvari, potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom, a time i smanjenom izloženošću djelatnoj tvari. Neposredno nakon primjene tableta od 2,5 mg nije potrebna enteralna prehrana.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Njemačka

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

HR-H-954641581

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. lipnja 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO