

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg rivaroksabana i 50 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 315,05 mg laktoze, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Bijela, neprozirna, tvrda želatinska kapsula veličine „00” ($23,5 \pm 0,4$ mm) koja sadrži dvije bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete, bez oznake s obje strane, te bijeli kristalni prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule su, primijenjene same ili istodobno s klopidogrelom ili tiklopidinom, indicirane za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) s povišenim srčanim biomarkerima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule su indicirane za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s bolešću koronarnih arterija (BKA) ili simptomatskom bolešću perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

• AKS

Bolesnici moraju uzeti jednu kapsulu lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg dvaput na dan kao monoterapiju ili uz dnevnu dozu od 75 mg klopidogrela ili uz standardnu dnevnu dozu tiklopidina.

Liječenje treba redovito procjenjivati u pojedinog bolesnika, procjenjujući rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja. O produljenju liječenja nakon 12 mjeseci se treba odlučivati od slučaja do slučaja s obzirom na to da je iskustvo s liječenjem do 24 mjeseca ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Liječenje lijekom Runaplast Combo treba započeti što je prije moguće nakon stabilizacije epizode AKS-a (uključujući postupke revaskularizacije); najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kada bi se parenteralna antikoagulacijska terapija obično prekinula.

• **BKA/BPA**

Bolesnici moraju uzeti jednu kapsulu Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg dvaput na dan.

U bolesnika nakon uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurški ili endovaskularno, uključujući hibridne postupke) zbog simptomatskog BPA, liječenje se ne smije započeti dok se ne postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja treba odrediti za svakog pojedinog bolesnika na temelju redovitih procjena te treba uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja.

• **AKS, BKA/BPA**

Istodobna primjena s antitrombotičnom terapijom

U bolesnika s akutnim trombotičkim događajem ili vaskularnim zahvatom i potrebom za dvojnog antitrombotičnom terapijom, nastavak liječenja lijekom Runaplast Combo treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata i antitrombotičnom režimu.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba nastaviti s redovnom dozom kako je preporučeno u sljedećem planiranom terminu. Ne smije se uzeti dvostruka doza da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prijelaz s antagonistom vitamina K (VKA) na Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule

Prilikom prijelaza bolesnika s VKA na Runaplast Combo, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) mogu biti lažno povišene nakon uzimanja lijeka Runaplast Combo. INR nije pouzdan za mjerenje antikoagulacijske aktivnosti lijeka Runaplast Combo i stoga se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula na antagoniste vitamina K (VKA)

Postoji rizik od nedovoljne antikoagulacije tijekom prijelaza s Runaplast Combo na VKA. Tijekom bilo kojeg prijelaza na alternativni antikoagulant treba osigurati kontinuiranu i odgovarajuću antikoagulaciju. Treba napomenuti da Runaplast Combo može doprinijeti povišenju INR-a.

Kod bolesnika koji prelaze s Runaplast Combo na VKA, VKA treba davati istovremeno dok INR ne bude $\geq 2,0$. Tijekom prva dva dana prijelaznog razdoblja koristi se standardna početna doza VKA, nakon čega se doziranje VKA prilagođava prema rezultatima INR testa. Dok bolesnici istovremeno uzimaju Runaplast Combo i VKA, INR se ne smije mjeriti ranije od 24 sata nakon prethodne doze, već prije sljedeće doze rivaroksabana 2,5 mg/acetilsalicilatne kiseline. Nakon prestanka uzimanja lijeka Runaplast Combo, INR se može pouzdano mjeriti najmanje 24 sata nakon posljednje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulanasa na Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule

Kod bolesnika koji trenutačno primaju parenteralni antikoagulant potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulanasa i započeti s uzimanjem lijeka Runaplast Combo 0 do 2 sata prije vremena kada bi trebala biti sljedeća planirana primjena parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnog heparina) ili u trenutku prekida kontinuirane primjene parenteralnog lijeka (npr. intravenskog nefrakcioniranog heparina).

Prijelaz s Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula na parenteralne antikoagulanse

Prvu dozu parenteralnog antikoagulanasa treba dati u vrijeme uzimanja sljedeće doze lijeka Runaplast Combo.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni klinički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) pokazuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi značajno povećane. Acetilsalicilatna

kiselina može dodatno povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutnog zatajenja bubrega. Primjena lijeka Runaplast Combo je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule su kontraindicirane u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući cirotične bolesnike Child Pugh stadija B i C. Potrebno je pomno medicinsko praćenje kada se bolesnici s oštećenjem funkcije jetre liječe lijekom Runaplast Combo (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Rizik od krvarenja povećava se s povećanjem dobi (vidjeti dio 4.4).

Tjelesna težina

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se primjena lijeka Runaplast Combo ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule su namijenjene za peroralnu primjenu.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele kapsule, kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj kapsule se može zdrobiti i pomiješati s vodom neposredno prije primjene te primijeniti peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivno klinički značajno krvarenje.

Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim rizikom za veliko krvarenje. To može uključivati postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost zloćudnih novotvorina s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili sumnjive varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Hemoragijska dijateza.

Napadaji astme uzrokovani primjenom salicilata ili tvari sa sličnim učinkom, posebice nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Teška, nekontrolirana srčana insuficijencija.

Istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban itd.), osim u posebnim slučajevima promjene antikoagulantne terapije (vidjeti dio 4.2) ili kada se UFH daje u dozama potrebnima za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5). Istodobno liječenje AKS-a antitrombocitnom terapijom u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje BKA/BPA acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) u bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojim moždanim udarom unutar mjesec dana (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s metotreksatom u dozi od 15 mg ili više tjedno (vidjeti dio 4.5).

Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući cirotične bolesnike 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

U bolesnika s AKS-om ispitivane su djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima, i to samo s ASK-om ili s ASK-om uz klopidogrel/tiklopidin.

U bolesnika s visokim rizikom od ishemijskih događaja koji imaju BKA/BPA, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana su ispitivane u kombinaciji s ASK-om.

U bolesnika nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA, djelotvornost i sigurnost rivaroksabana ispitivana je u kombinaciji samo s antitrombocitnim lijekom ASK-om ili s ASK-om i kratkotrajnim klopidogrelom. Ako je potrebna, dvojnja antitrombocitna terapija s klopidogrelom treba biti kratkotrajna; treba izbjegavati dugotrajnu dvojnju antitrombocitnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

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

Preporučuje se klinički nadzor u skladu s antikoagulacijskom praksom tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Posebice je potrebno pomno medicinsko praćenje u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na druge analgetike/protuupalne lijekove/antireumatske lijekove ili druge alergene tvari (vidjeti dio 4.3)
- ostale alergije (npr. kožne reakcije, svrbež, koprivnjača)
- bronhijalna astma, peludna groznica, oticanje nosne sluznice (nazalni polipi) ili kronični respiratorni poremećaji
- gastrointestinalni ulkusi ili krvarenja u anamnezi
- bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
- bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili smanjenom kardiovaskularnom cirkulacijom (npr. bubrežna vaskularna bolest, kongestivno zatajivanje srca, gubitak volumena, veliki kirurški zahvat, sepsa ili teška krvarenja): acetilsalicilatna kiselina može dodatno povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutnog zatajenja bubrega
- prije operacije (čak i manjih zahvata, kao što je vađenje zuba): moguća je povećana sklonost

- krvarenju
- bolesnici s teškim nedostatkom glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze: acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Rizik od hemolize se može povećati čimbenicima kao što su visoke doze, vrućica ili akutne infekcije.

Pri niskim dozama acetilsalicilatnana kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Sukladno tome, to može izazvati napad gihta u bolesnika koji su tome skloni.

Rizik od krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulansa, kod bolesnika koji uzimaju Runaplast Combo, mora se paziti na znakove krvarenja. Preporučuje se oprezno primjenjivati u stanjima s povećanim rizikom od krvarenja. Primjenu lijeka Runaplast Combo treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (vidi dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima češće su opaženi krvarenje sluznice (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno, uključujući abnormalno vaginalno ili pojačano menstrualno krvarenje) i anemija tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom uz jednostruku ili dvojni antitrombocitnu terapiju. Stoga bi, uz odgovarajući klinički nadzor, moglo biti korisno laboratorijsko testiranje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja i kvantifikaciju kliničke važnosti vidljivog krvarenja, prema procjeni.

Nekoliko podskupina bolesnika, kako je opisano u nastavku, izloženo je povećanom riziku od krvarenja. Stoga primjenu lijeka Runaplast Combo u kombinaciji s dvojnog antitrombocitnom terapijom u bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba pažljivo odvagati u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja. Osim toga, te bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi komplikacija krvarenja i anemije nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Kod svakog neobjašnjenog pada hemoglobina ili krvnog tlaka treba potražiti mjesto krvarenja.

Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, razine rivaroksabana izmjerene kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom mogu biti korisne u iznimnim situacijama kada poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. u slučaju predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) razine rivaroksabana u plazmi se mogu značajno povećati (u prosjeku 1,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Acetilsalicilatna kiselina može dodatno povećati rizik od teškog oštećenja funkcije bubrega. Primjena lijeka Runaplast Combo je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lijek Runaplast Combo treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Interakcija s drugim lijekovima

Primjena lijeka Runaplast Combo 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 su djelatne tvari snažni CYP3A4 i P-gp inhibitori te stoga mogu povećati koncentraciju rivaroksabana u plazmi do klinički relevantnog stupnja (u prosjeku 2,6 puta), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez ako se bolesnici istodobno liječe lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i inhibitori agregacije trombocita, ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).

Za bolesnike s rizikom od ulcerozne gastrointestinalne bolesti može se razmotriti odgovarajuće profilaktičko liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Bolesnici koji se liječe lijekom Runaplast Combo smiju istodobno primati NSAIL-ove samo ako korist nadmašuje rizik od krvarenja i treba ih uputiti da se obrate svom liječniku ako uzimaju lijek Runaplast Combo i planiraju uzimati NSAIL-ove, kao što su ibuprofen i naproksen.

Potreban je pažljiv liječnički nadzor kod istodobnog liječenja antikoagulantima.

Ostali čimbenici rizika od krvarenja

Kao i kod drugih antitrombotika, lijek Runaplast Combo se ne preporučuje u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja kao što su:

- prirođeni ili stečeni poremećaji krvarenja
- nekontrolirana teška arterijska hipertenzija
- druga gastrointestinalna bolest bez aktivnog ulkusa koja potencijalno može dovesti do komplikacija krvarenja (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularna retinopatija
- bronhiektazije ili plućno krvarenje u anamnezi.

Treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju AKS i BKA/BPA:

- bolesnika u dobi od ≥ 75 godina, ako se istodobno primjenjuje klopidogrel ili tiklopidin. Omjer koristi i rizika liječenja treba redovito procjenjivati za svakog pojedinog bolesnika.
- kod onih s manjom tjelesnom težinom (< 60 kg) ako se primjenjuje istodobno s klopidogrelom ili tiklopidinom
- kod bolesnika koji imaju BKA s teškim simptomatskim zatajivanjem srca. Podaci iz ispitivanja pokazuju da bi takvim bolesnicima liječenje rivaroksabanom moglo manje koristiti (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji imaju rak

Bolesnici sa zloćudnom bolešću mogu istodobno biti izloženi većem riziku od krvarenja i tromboze. Pojedinačnu korist antitrombotskog liječenja treba odvagati u odnosu na rizik od krvarenja u bolesnika s aktivnim rakom ovisno o mjestu tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori koji se nalaze u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu povezani su s povećanim rizikom od krvarenja tijekom terapije rivaroksabanom.

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

Bolesnici s protetskim zaliscima

Runaplast Combo se ne smije koristiti za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno bili podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (TAVR). Sigurnost i djelotvornost lijeka Runaplast Combo nije ispitivana u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima; stoga nema podataka koji bi potkrijepili da lijek Runaplast Combo omogućuje odgovarajuću antikoagulaciju u ovoj populaciji bolesnika. Liječenje lijekom Runaplast Combo se ne preporučuje kod ovih bolesnika.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK), uključujući rivaroksaban, se ne preporučuju u bolesnika s anamnezom tromboze kojima je dijagnosticiran antifosfolipidni sindrom. U bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i protutijela na beta 2-glikoprotein I), liječenje DOAK-ovima može biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Bolesnici s prethodnim moždanim udarom i/ili TIA-om

Bolesnici s AKS-om

Lijek Runaplast Combo je kontraindiciran za liječenje AKS-a u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dio 4.3). Ispitivano je vrlo malo bolesnika s AKS-om s prethodnim moždanim udarom ili TIA-om, ali ograničeni dostupni podaci o djelotvornosti upućuju na to da tim bolesnicima ne koristi liječenje rivaroksabanom.

Bolesnici koji imaju BKA/BPA

Bolesnici koji imaju BKA/BPA i prethodni hemoragijski ili lakunarni moždani udar ili ishemijski, nelakunarni moždani udar tijekom prethodnog mjeseca nisu ispitivani (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA s prethodnim moždanim udarom ili TIA-om nisu ispitivani. Liječenje lijekom Runaplast Combo treba izbjegavati u tih bolesnika koji primaju dvojni antitrombotičnu terapiju.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se provodi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja se može povećati postoperativnom primjenom epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se također može povećati traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Ako se primijeti neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnoza i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik treba razmotriti moguću korist u odnosu na rizik u bolesnika koji primaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će primati antikoagulanse radi tromboprolifakse. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Runaplast Combo u tim situacijama.

Možda će biti potrebno prekinuti primjenu lijeka Runaplast Combo jer inhibitori agregacije trombocita obično povećavaju rizik od krvarenja, a vrijeme krvarenja se može produljiti.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, potrebno je razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije je najbolje provesti kada se procijeni da je antikoagulacijski učinak rivaroksabana nizak (vidjeti dio 5.2). Međutim, nije poznato točno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakom bolesniku.

Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i kirurškog zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, primjenu lijeka Runaplast Combo treba prekinuti najmanje 12 sati prije zahvata, ako je moguće i na temelju liječnikove kliničke procjene. Ako se bolesnik podvrgne elektivnom kirurškom zahvatu, a nije poželjan antitrombotični učinak, primjenu lijeka Runaplast Combo treba obustaviti jer inhibitori agregacije trombocita mogu uzrokovati produljenje vremena krvarenja i povećanu sklonost krvarenju.

Ako se postupak ne može odgoditi, povećan rizik od krvarenja treba procijeniti u odnosu na hitnost zahvata.

Primjenu lijeka Runaplast Combo treba ponovno započeti što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je utvrđena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Starije osobe su posebno osjetljive na štetne učinke NSAIL-ova, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, a osobito na gastrointestinalno krvarenje i perforaciju koja može biti smrtonosna (vidjeti dio 4.2). Ako je potrebno dugotrajno liječenje, stanje bolesnika bi se trebalo redovito evaluirati (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Dermatološke reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i DRESS sindrom, su prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s primjenom rivaroksabana (vidjeti dio 4.8). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od tih reakcija u ranoj

fazi liječenja: reakcija se u većini slučajeva javlja tijekom prvih tjedana liječenja. Primjena lijeka Runaplast Combo se treba prekinuti pri prvom pojavljivanju teškog kožnog osipa (npr. širećeg, intenzivnog i/ili s mjehurićima) ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti u kombinaciji s lezijama na sluznicama.

Informacije o pomoćnim tvarima

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija kod primjene lijeka Runaplast Combo. Kako lijek Runaplast Combo sadrži rivaroksaban i acetilsalicilatnu kiselinu, sve interakcije koje su utvrđene s ovim djelatnim tvarima pojedinačno, mogu se pojaviti i kod primjene lijeka Runaplast Combo.

CYP3A4 i P-gp inhibitori

Istodobna primjena rivaroksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan) ili ritonavinom (600 mg dvaput na dan) je dovela do povećanja srednje vrijednosti AUC-a rivaroksabana za 2,6 puta/2,5 puta i povećanja 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 ne preporučuje primjena lijeka Runaplast Combo u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol ili inhibitore HIV proteaze. Te su djelatne tvari snažni CYP3A4 i P-gp inhibitori (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje snažno inhibiraju samo jedan od puteva eliminacije rivaroksabana, bilo CYP3A4 ili P-gp, u manjoj mjeri povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi. Klaritromicin (500 mg dvaput na dan), na primjer, koji se smatra snažnim CYP3A4 inhibitorom i umjerenim P-gp inhibitorom, doveo je do porasta srednje vrijednosti AUC-a rivaroksabana 1,5 puta i porasta C_{max} 1,4 puta. Interakcija s klaritromicinom vjerojatno nije klinički relevantna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visokorizičnih 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-a i C_{max} rivaroksabana 1,3 puta. Interakcija s eritromicinom vjerojatno nije klinički relevantna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u visokorizičnih bolesnika. U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, eritromicin (500 mg triput na dan) je doveo do povećanja srednje vrijednosti AUC-a rivaroksabana 1,8 puta i 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-a rivaroksabana 2,0 puta i povećanja C_{max} 1,6 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom. Učinak eritromicina je aditivan učinku oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

S obzirom na ograničene dostupne kliničke podatke o dronedaronu, treba izbjegavati njegovu istodobnu primjenu s lijekom Runaplast Combo.

Antikoagulansi/trombolitici

Runaplast Combo može povećati rizik od krvarenja ako se uzima prije trombolitičke terapije. Stoga je potrebno obratiti pažnju na znakove vanjskog ili unutarnjeg krvarenja (npr. modrice) u bolesnika koji će primati trombolitičku terapiju.

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) s rivaroksabanom (jednokratna doza od 10 mg) opažen je aditivni učinak na anti-Xa aktivnost bez ikakvih dodatnih učinaka na testove zgrušavanja (PV, aPTV). Enoksaparin nije utjecao na farmakokinetiku rivaroksabana.

Zbog povećanog rizika od krvarenja potreban je oprez ako se bolesnici liječe istodobno s bilo kojim drugim antikoagulansima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

NSAIL-ovi/protuupalni i antireumatski lijekovi

Potreban je oprez ako se bolesnici istodobno liječe NSAIL-ovima i inhibitorima agregacije trombocita jer ti lijekovi obično povećavaju rizik od krvarenja, a vrijeme krvarenja se može produljiti (vidjeti dio 4.4).

Protuupalni i antireumatski lijekovi koji sadrže salicilate povećavaju rizik od gastrointestinalnih čireva i krvarenja.

Istodobna primjena (istoga dana) nekih NSAIL-ova, kao što su ibuprofen i naproksen, može oslabiti ireverzibilni antitrombotički učinak acetilsalicilatne kiseline. Klinička važnost ove interakcije nije poznata. Primjena nekih NSAIL-ova kao što su ibuprofen ili naproksen u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Ekperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuje istodobno. U ispitivanju u kojem je primijenjena jednokratna doza od 400 mg ibuprofena 8 sati prije ili 30 minuta nakon primjene lijeka s acetilsalicilatnom kiselinom s brzim oslobađanjem (81 mg), smanjen je učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, zbog ograničenih dostupnih podataka i neizvjesnosti kod ekstrapolacije ex vivo podataka na kliničku situaciju, nije moguće donijeti čvrste zaključke o redovitoj primjeni ibuprofena. Nije izgledno da će povremena primjena ibuprofena uzrokovati relevantnu kliničku interakciju.

Inhibitori agregacije trombocita

Klinički relevantno produljenje vremena krvarenja je opaženo nakon istodobne primjene acetilsalicilatne kiseline i inhibitora agregacije trombocita, npr. tiklopidina, klopidogrela.

Klopidogrel (udarna doza od 300 mg nakon koje slijedi doza održavanja od 75 mg) nije pokazao farmakokinetičku interakciju s rivaroksabanom (15 mg), ali je u podskupini bolesnika primijećeno relevantno povećanje vremena krvarenja koje nije bilo povezano s agregacijom trombocita, razinama P-selektina ili GPIIb/IIIa receptora.

Sistemske glukokortikoidi

Sistemske glukokortikoidi (s iznimkom hidrokortizona kao nadomjesne terapije za Addisonovu bolest) su povećali rizik od gastrointestinalnog krvarenja i čireva kada su se primjenjivali istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom.

Alkohol

Alkohol je povećao rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja kada se primjenjivao istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom.

Digoksin i litij

Acetilsalicilatna kiselina narušava bubrežno izlučivanje digoksina i litija, što rezultira povećanim koncentracijama u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracija digoksina i litija u plazmi kada se započine i prekida liječenje acetilsalicilatnom kiselinom. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

Antidijabetički lijekovi, npr. sulfonilureje i inzulin

Salicilati mogu povećati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Stoga bi određeno smanjenje doze antidijabetika moglo biti prikladno ako se koriste visoke doze salicilata. Preporučuje se pojačana kontrola glukoze u krvi.

Metotreksat

Acetilsalicilatna kiselina povećava hematološku toksičnost metotreksata zato što acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Stoga je istodobna primjena metotreksata (u dozama >15 mg/tjedan) i acetilsalicilatne kiseline kontraindicirana. Pri dozama <15 mg/tjedan, potrebno je svaki tjedan kontrolirati krvnu sliku tijekom prvih tjedana primjene ove kombinacije. Pojačano praćenje se treba provoditi i u prisutnosti čak i blago oštećene funkcije bubrega, kao i u starijih osoba (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin, takrolimus

Istodobna primjena NSAIL-ova i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa. U slučaju istodobne primjene tih lijekova i acetilsalicilatne kiseline, potrebno je pratiti funkciju bubrega.

Valproična kiselina

Zabilježeno je da acetilsalicilatna kiselina smanjuje vezanje valproata za serumski albumin, čime se povećava njegova koncentracija u slobodnoj plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Fenitoin

Salicilat smanjuje vezanje fenitoina za albumin u plazmi. To može dovesti do smanjene ukupne razine fenitoina u plazmi, ali povećane slobodne frakcije fenitoina. Čini se da nevezana koncentracija, a time i terapijski učinak, nisu značajno promijenjeni.

Inhibitori ugljikove anhidraze (acetazolamid)

Mogu rezultirati teškom acidozom i povećanom toksičnošću za središnji živčani sustav.

SSRI-jevi/SNRI-jevi

Kao i kod drugih antikoagulanasa, može postojati mogućnost izloženosti bolesnika povećanom riziku od krvarenja u slučaju istodobne primjene uz SSRI ili SNRI zbog njihova zabilježenog učinka na trombocite.

Varfarin

Prebacivanje 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) produljilo je protrombinsko vrijeme/INR (Neoplastin) više nego aditivno (mogu se primijetiti 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-Xa aktivnosti, PiCT i Heptest jer varfarin na njih nije utjecao. Četvrtog dana nakon posljednje doze varfarina svi testovi (uključujući PV, aPTV, inhibiciju aktivnosti faktora Xa i ETP) su odražavali samo učinak rivaroksabana.

Ako se žele ispitati farmakodinamički učinci varfarina tijekom prijelaznog razdoblja, mjerenje INR-a se može provesti kod najniže koncentracije (C_{trough}) rivaroksabana (24 sata nakon prethodnog uzimanja rivaroksabana), jer rivaroksaban u tom trenutku minimalno utječe na ovaj test.

Nije opažena farmakokinetička interakcija između varfarina i rivaroksabana.

CYP3A4 induktori

Istodobna primjena rivaroksabana sa snažnim CYP3A4 induktorom rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC-a rivaroksabana za približno 50%, uz istodobno smanjenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena rivaroksabana s drugim snažnim CYP3A4 induktorima (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*)) također može dovesti do smanjenih koncentracija rivaroksabana u plazmi. Stoga je

potrebno izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A4 induktora, osim ako se bolesnika pomno prati zbog znakova i simptoma tromboze.

Druge istodobne terapije

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kada se rivaroksaban primjenjivao istodobno s midazolamom (CYP3A4 supstratom), digoksinom (P-gp supstratom), atorvastatinom (CYP3A4 i P-gp supstratom) ili omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe). Rivaroksaban ne inhibira niti inducira bilo kakve glavne izoforme CYP-a kao što je CYP3A4.

Nije primijećena klinički relevantna interakcija s hranom (vidjeti dio 4.2).

Slabljenje učinka je opaženo kada se acetilsalicilatna kiselina primjenjivala istodobno s antagonistima aldosterona (spironolaktonom i kanrenoatom), diureticima Henleove petlje (npr. furosemidom), antihipertenzivima (osobito ACE inhibitorima), urikozuricima (npr. probenecidom, benzbromaronom).

Ako se primjenjuje istodobno, metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Metamizol stoga treba primjenjivati oprezno u bolesnika koji uzimaju Runaplast Combo za kardioprotekciju.

Laboratorijski parametri

Na parametre zgrušavanja (npr. PV, aPTV, HepTest) utječe očekivani način djelovanja rivaroksabana (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost i djelotvornost lijeka Runaplast Combo nisu ustanovljene u trudnica.

Ispitivanja rivaroksabana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od pobačaja, strukturnih promjena srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane trudnoće.

Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti, intrinzične opasnosti od krvarenja, dokaza da rivaroksaban prolazi kroz posteljicu, povećanog rizika od pobačaja, strukturnih promjena srca i gastroshize, lijek Runaplast Combo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Runaplast Combo.

Dojenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka Runaplast Combo nisu ustanovljeni u dojilja.

Podaci dobiveni u životinja ukazuju na to da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko.

Male količine djelatne tvari acetilsalicilatne kiseline i njezinih metabolita se izlučuju u majčino mlijeko.

Stoga je liječenje lijekom Runaplast Combo kontraindicirano tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom Runaplast Combo u ljudi kako bi se procijenili učinci na plodnost.

U ispitivanjima na mušku i žensku plodnost štakora, nisu primijećeni učinci primjene rivaroksabana (vidjeti dio 5.3).

Acetilsalicilatna kiselina pripada skupini lijekova (NSAIL) koja može smanjiti plodnost u žena. Taj je učinak reverzibilan nakon obustave primjene lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Runaplox Combo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput sinkope (učestalost: manje često) i vrtoglavice (učestalost: često) su prijavljene tijekom liječenja rivaroksabanom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji imaju te nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s lijekom Runaplox Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, međutim bioekvivalencija lijeka Runaplox Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule i istodobno primijenjenog rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline dokazana je kliničkim ispitivanjem farmakokinetike/farmakodinamike (kliničko ispitivanje PAO-P8-022) (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave prijavljene za lijek Runaplox Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule tijekom kliničkog ispitivanja PAO-P8-022 bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilima rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline kada se primjenjuju kao zasebni lijekovi.

U ovom je ispitivanju 67 zdravih ispitanika primalo Runaplox Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, a najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (7,3%) i zatvor (4,4%).

Rivaroksaban

Sigurnost rivaroksabana procijenjena je u 13 pivotalnih ispitivanja faze III. Ukupno je 69 608 odraslih bolesnika u 19 ispitivanja faze III i 488 pedijatrijskih bolesnika u dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III bilo izloženo rivaroksabanu.

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su primali rivaroksaban su bila krvarenja (vidjeti dio 4.4. i „Opis odabranih nuspojava” u nastavku). Najčešće prijavljena krvarenja su bila epistaksa (4,5 %) i krvarenje u gastrointestinalnom traktu (3,8 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz liječenje rivaroksabanom i acetilsalicilatnom kiselinom, bilo kao monoterapijama ili u kombinaciji, sažete su u Tablici 1 u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava (u MedDRA-i) i 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 ($< 1/10\ 000$)

nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava liječenja rivaroksabanom i acetilsalicilatnom kiselinom, bilo kao monoterapijama ili u kombinaciji

Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre) ^a	Trombocitoza (uključujući povećan broj trombocita) ^{a,b} , trombocitopenija ^a	Krvarenje (uključujući krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krvarenje iz kože ili krvarenje iz genitourinarnog trakta s mogućim produljenim vremenom krvarenja) ^c		Hemoliza ^c , Hemolitička anemija ^c
Poremećaji imunološkog sustava				
	Alergijska reakcija ^a , alergijski dermatitis ^a , angioedem i alergijski edem ^a	Preosjetljivost (uključujući reakcije preosjetljivosti kože, dišnog sustava, gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sustava, osobito kod astmatičara) ^c	Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok ^a	
Poremećaji živčanog sustava				
Omaglica ^a , glavobolja ^a	Cerebralna i intrakranijalna krvarenja ^{a,c} , sinkopa ^a			
Poremećaji oka				
Krvarenje iz oka (uključujući konjunktivalno krvarenje) ^a				
Srčani poremećaji				
	Tahikardija ^a			
Krvožilni poremećaji				
Hipotenzija ^a , hematom ^a				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Epistaksa ^a , hemoptiza ^a			Eozinofilna upala pluća ^a	
Poremećaji probavnog sustava				

Gingivalno krvarenje ^a , krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje) ^{a,c} , bol u gastrointestinalnom traktu i abdomenu ^{a,c} , dispepsija ^{a,c} , mučnina ^{a,c} , konstipacija ^{a,b} , proljev ^{a,c} , povraćanje ^{a,b,c} , žgaravica ^c	Suha usta ^a , gastrointestinalni ulkus ^c gastrointestinalno krvarenje ^c , anemija uzrokovana nedostatkom željeza ^c , gastrointestinalna upala ^c			
Poremećaji jetre i žuči				
Povišenje transaminaza ^a	Oštećenje funkcije jetre ^a , povišeni bilirubin ^a , povišena alkalna fosfataza u krvi ^{a,b} , povišeni GGT ^{a,b}	Žutica ^a , povišeni konjugirani bilirubin (sa ili bez istodobnog povećanja ALT-a) ^a , kolestaza ^a , hepatitis (uključujući hepatocelularnu ozljedu) ^a		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Pruritus (uključujući manje česte slučajeve generaliziranog pruritusa) ^a , osip ^a , ekhimoza ^a , kožno i potkožno krvarenje ^a	Urtikarija ^a , kožna reakcija (uključujući vrlo rijetke slučajeve multiformnog eritema) ^c		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ^a , DRESS sindrom ^a	
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva				
Bol u ekstremitetima ^{a,b}	Hemartroza ^a	Mišićno krvarenje ^a		Sindrom odjeljka kao posljedica krvarenja ^a
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
Krvarenje u urogenitalnom traktu (uključujući hematuriju i menoragiju) ^d , oštećenje funkcije bubrega (uključujući povišeni kreatinin u krvi, povišenu ureu u krvi) ^a			Akutno zatajenje bubrega ^c , oštećenje funkcije bubrega ^c	Zatajenje bubrega/akutno zatajenje bubrega kao posljedica krvarenja dovoljnog da uzrokuje hipoperfuziju ^a , nefropatija povezana s antikoagulansima ^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				

Vrućica ^{a,b} , periferni edem ^a , smanjena opća snaga i energija (uključujući umor i asteniju) ^a	Loše osjećanje (uključujući malaksalost) ^a	Lokalizirani edem ^{a,b}		
Pretrage				
	Povišeni LDH ^{a,b} , povišena lipaza ^{a,b} , povišena amilaza ^{a,b}			
Ozljede, trovanje i proceduralne komplikacije				
Postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane) ^a , kontuzija ^a , sekret iz rane ^{a,b}		Vaskularna pseudoaneurizma ^{a,e}		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
			Hipoglikemija ^c , frakcijsko izlučivanje mokraćne kiseline ^c , giht ^c	

^a: opaženo uz rivaroksaban kada se primjenjivao istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom

^b: opaženo uz rivaroksaban kada se primjenjivao istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji VTE-a u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena

^c: opaženo uz acetilsalicilatnu kiselinu primijenjenu kao monoterapija

^d: opaženo uz rivaroksaban kada se primjenjuje istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u liječenju DVT-a, PE-a i prevenciji recidiva, kao vrlo česta nuspojava u žena mlađih od 55 godina

^e: opaženo kao manje česta nuspojava uz rivaroksaban kada se primjenjuje istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon AKS-a (nakon perkutane koronarne intervencije)

Opis odabranih nuspojava

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena rivaroksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa koje može rezultirati post-hemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) će se razlikovati ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9 „Zbrinjavanje krvarenja”). U kliničkim su ispitivanjima krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, gingivalno, gastrointestinalno, genitourinarno uključujući abnormalno vaginalno ili povećano menstrualno krvarenje) i anemija primijećeni češće tijekom dugotrajnog liječenja rivaroksabanom u usporedbi s liječenjem VKA-om. Stoga bi, uz odgovarajući klinički nadzor, za otkrivanje prikrivenog krvarenja i kvantifikaciju kliničke važnosti vidljivog krvarenja moglo biti korisno laboratorijsko testiranje hemoglobina/hematokrita, prema procjeni. Rizik od krvarenja se može povećati u određenim skupinama bolesnika, npr. u bolesnika s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom i/ili istodobnom terapijom koja utječe na hemostazu (vidjeti dio 4.4 „Rizik od krvarenja”). Menstrualno krvarenje se može pojačati i/ili produljiti. Komplikacije uzrokovane krvarenjem mogu biti slabost, bljedilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok. U nekim slučajevima, kao posljedica anemije, uočeni su simptomi srčane ishemije poput boli u prsima ili angine pectoris.

Za rivaroksaban su prijavljene poznate komplikacije koje su posljedica teškog krvarenja, kao što su sindrom odjeljka i zatajenje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s antikoagulansima. Stoga je kod procjene stanja bilo kojeg bolesnika koji prima antikoagulanse potrebno uzeti u obzir mogućnost krvarenja.

Bilo je rijetkih do vrlo rijetkih prijava teškog krvarenja povezanog s primjenom acetilsalicilatne kiseline, kao što je krvarenje u mozgu, osobito u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom i/ili istodobnom antikoagulacijskom terapijom, koje u izoliranim slučajevima može biti opasno po život. Tijekom liječenja acetilsalicilatnom kiselinom prijavljeni su hemoliza i hemolitička anemija u bolesnika s teškim nedostatkom glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze.

Krvarenje, kao što su krvarenje iz nosa, krvarenje desni, krvarenje iz kože ili krvarenje iz genitourinarnog trakta s mogućim produljenim vremenom krvarenja (vidjeti dio 4.4). Ovaj učinak može trajati 4 do 8 dana nakon primjene acetilsalicilatne kiseline.

U slučaju prethodnog oštećenja crijevne sluznice, u crijevnom lumenu se mogu razviti višestruke membrane, nakon čega može uslijediti stenoza nakon primjene acetilsalicilatne kiseline. Ako se pojave crna stolica ili povraćanje krvi (znakovi teškog želučanog krvarenja), potrebno je odmah obavijestiti liječnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

Rivaroksaban

Prijavljeni su rijetki slučajevi predoziranja dozama rivaroksabana do 1,960 mg. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo pratiti zbog komplikacija krvarenja ili drugih nuspojava (vidjeti dio „Zbrinjavanje krvarenja”).

Dostupan je specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).

Može se razmotriti primjena aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija u slučaju predoziranja rivaroksabanom.

Zbrinjavanje krvarenja

Ako u bolesnika koji prima rivaroksaban dođe do komplikacije krvarenja, sljedeću primjenu rivaroksabana treba odgoditi ili prema potrebi prekinuti liječenje. Rivaroksaban ima poluvijek eliminacije od približno 5 do 13 sati (vidjeti dio 5.2). Zbrinjavanje treba biti individualizirano prema težini i mjestu krvarenja. Po potrebi se može primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, kao što su mehanička kompresija (npr. za tešku epistaksu), kirurška hemostaza s postupcima za kontrolu krvarenja, nadoknada tekućine i hemodinamska potpora, krvni pripravci (koncentrirani eritrociti ili svježe smrznuta plazma, ovisno o pridruženoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombociti.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati gore navedenim mjerama, potrebno je razmotriti primjenu specifičnog antidota za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa), koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana, ili specifičnog prokoagulacijskog sredstva, poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktivnog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo s primjenom tih lijekova u osoba koje primaju rivaroksaban. Preporuka se temelji i

na ograničenim nekliničkim podacima. Potrebno je razmotriti ponovnu primjenu rekombinantnog faktora VIIa i dozu titrirati ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju u slučaju većih krvarenja (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da će protamin sulfat i vitamin K utjecati na antikoagulacijsko djelovanje rivaroksabana. Iskustvo s transeksamičnom kiselinom je ograničeno, a s aminokapronskom kiselinom i aprotininom u osoba koje primaju rivaroksaban nema iskustva. Nema znanstvenih argumenata za korist niti iskustva s primjenom sistemskog hemostatskog desmopresina u osoba koje primaju rivaroksaban. Zbog visokog stupnja vezanja rivaroksabana za proteine u plazmi ne očekuje se da je dijalizabilan.

Acetilsalicilatna kiselina

Postoji razlika između kroničnog predoziranja acetilsalicilatnom kiselinom, koje se očituje pretežno poremećajima središnjeg živčanog sustava kao što su omamljenost, omaglica, konfuzija ili mučnina („salicilizam”), i akutne intoksikacije.

Teška acidobazna neravnoteža je glavno obilježje akutne intoksikacije acetilsalicilatnom kiselinom. Čak i unutar terapijskog raspona doza dolazi do respiratorne alkaloze koja nastaje zbog povećane brzine disanja. Ona se kompenzira povećanim bubrežnim izlučivanjem hidrogenkarbonata, tako da je pH krvi normalan. Pri toksičnim dozama takva kompenzacija više nije dovoljna te koncentracije pH i hidrogenkarbonata u krvi padaju. Koncentracija PCO_2 u plazmi može povremeno biti normalna. Klinička slika može izgledati kao metabolička acidoza. Međutim, zapravo se radi o kombinaciji respiratorne i metaboličke acidoze. Razlozi za to su: smanjeno disanje zbog toksičnih doza, nakupljanje kiseline, djelomično kao posljedica smanjenog bubrežnog izlučivanja (sumporna i fosforna kiselina, kao i salicilatna, mliječna, acetooctena i druge kiseline) uslijed poremećenog metabolizma ugljikohidrata. Time nastaje i poremećaj elektrolita. Gubi se veća količina kalija.

Simptomi akutne intoksikacije

Simptomi blažih razina akutne intoksikacije (200 – 400 $\mu\text{g/ml}$): Osim poremećaja acidobazne ravnoteže i ravnoteže elektrolita (npr. gubitak kalija), hipoglikemije, kožnih erupcija i gastrointestinalnog krvarenja, zabilježeni su i slučajevi hiperventilacije, zvonjave u ušima, mučnine, povraćanja, oštećenja vida i sluha, glavobolje, omaglice i smetenosti.

U slučaju teške intoksikacije (preko 400 $\mu\text{g/ml}$) mogu se pojaviti delirij, tremor, dispneja, znojenje, eksikoza, hipertermija i koma.

Ako se intoksikacija pokaže smrtonosnom, uzrok smrti je obično zatajenje dišnog sustava.

Liječenje intoksikacije

Mogućnosti liječenja intoksikacije acetilsalicilatnom kiselinom ovise o opsegu, fazi i kliničkim simptomima intoksikacije. U skladu su s uobičajenim mjerama za smanjenje apsorpcije djelatne tvari i kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita te smanjene regulacije temperature i disanja. Prioritet su mjere za ubrzanje klirensa i vraćanje acidobazne ravnoteže u normalu. Osim upotrebe otopina natrijevog hidrogenkarbonata i kalijevog klorida za infuziju, primjenjuju se i diuretici. Urin treba imati alkalnu reakciju da bi se povećao stupanj ionizacije salicilata i time smanjila njihova ponovna difuzija u tubulima.

Preporučuje se kontrola koncentracija u krvi (pH, PCO_2 , hidrogenkarbonat, kalij itd.). U teškim slučajevima može biti potrebna hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotski lijekovi, izravni inhibitori faktora Xa, inhibitori agregacije trombocita, osim heparina, ATK oznaka: B01AF51.

Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule kombinira dva antitrombotska lijeka za prevenciju aterosklerotskih događaja.

Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban

Rivaroksaban je vrlo selektivan izravni inhibitor faktora Xa s oralnom bioraspodjelivošću. Inhibicijom faktora Xa se prekida unutarnji i vanjski put kaskade koagulacije krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II) i nema dokazanih učinaka na trombocite.

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina ima ireverzibilni antitrombotični učinak. Taj se učinak postiže acetilacijom ciklooksigenaze. Stvaranje tromboksan A₂ (prostaglandina koji potiče agregaciju trombocita i ima vazokonstriktivne učinke) u trombocitima je stoga ireverzibilno inhibirano. To je trajni učinak koji obično traje tijekom cijelog 8-dnevnog životnog vijeka trombocita.

Paradoksalno, acetilsalicilatna kiselina također inhibira stvaranje prostaciklina (prostaglandina s antitrombotičnim, ali i vazodilatacijskim učincima) u endotelnim stanicama vaskularnih stijenki. Taj je učinak privremen.

Nakon što se acetilsalicilatna kiselina ispere iz krvi, nukleirane endotelne stanice ponovno proizvode prostaciklin.

Slijedom toga, pri niskim dozama jedanput na dan (<100 mg/dan), acetilsalicilatna kiselina blokira tromboksan A₂ u trombocitima bez znatnog narušavanja proizvodnje prostaciklina.

Farmakodinamički učinci

U ljudi je opažena inhibicija aktivnosti faktora Xa ovisna o dozi. Rivaroksaban utječe na protrombinsko vrijeme (PV) na način ovisan o dozi, uz usku korelaciju s koncentracijama u plazmi (r vrijednost iznosi 0,98) ako se za test koristi Neoplastin. Drugi reagensi daju različite rezultate. PV treba očitati u sekundama, jer je INR kalibriran i validiran samo za kumarine i ne može se koristiti za bilo koji drugi antikoagulan.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju reverzije farmakodinamike rivaroksabana u zdravih odraslih ispitanika (n=22) procijenjeni su učinci jednokratnih doza (50 IU/kg) dviju različitih vrsta PCC-a, trofaktorskog PCC-a (faktori II, IX i X) i četverofaktorskog PCC-a (faktori II, VII, IX i X). Trofaktorski PCC je smanjio srednje vrijednosti PV-a za približno 1,0 sekundu unutar 30 minuta, u usporedbi sa smanjenjima od približno 3,5 sekundi koja su opažena s četverofaktorskim PCC-om. Nasuprot tome, trofaktorski PCC je imao veći i brži ukupni učinak na reverziju promjena u endogenoj proizvodnji trombina nego četverofaktorski PCC (vidjeti dio 4.9).

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i HepTest se također produžuju ovisno o dozi; međutim, ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkog učinka rivaroksabana. Nema potrebe za praćenjem koagulacijskih parametara tijekom liječenja rivaroksabanom u kliničkoj praksi. Međutim, ako je klinički indicirano, razine rivaroksabana se mogu mjeriti kalibriranim kvantitativnim testovima protiv faktora Xa (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s lijekom Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule, međutim, dokazana je bioekvivalencija lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula i istodobno primijenjenog rivaroksabana i acetilsalicilatnane kiseline (kliničko ispitivanje PAO-P8-022) (za parametre farmakokinetike vidjeti dio 5.2). Dokaz farmakodinamičkog učinka lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule temeljio se na zamjenskom markeru, odnosno inhibiciji

sinteze tromboksana B₂ (TxB₂), koji se smatra široko prihvaćenim zamjenskim markerom za agregaciju trombocita, a također i za djelotvornost u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja.

Farmakodinamička ekvivalencija lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule i istodobno primijenjenih tableta rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline (kliničko ispitivanje PAO-P8-022)

Primarni farmakodinamički (PD) cilj ovog ispitivanja je bio dokazati ekvivalenciju nakon primjene višestrukih peroralnih doza između Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula i pojedinačne tablete acetilsalicilatne kiseline istodobno primijenjene s rivaroksabanom, na temelju razina zamjenskog markera tromboksana B₂ (TxB₂). U ovom je ispitivanju 41 zdravi ispitanik liječen ispitivanim lijekom (1 x Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule) primijenjenim dvaput na dan (u razmaku od približno 12 sati) tijekom osam uzastopnih dana (ukupno 16 primjena). 42 zdravih ispitanika (uključujući 10 pretilih) liječeno je referentnim lijekom-1 (1 × 2,5 mg rivaroksabana (Xarelto[®]) filmom obložene tablete) primijenjenim dvaput na dan tijekom osam uzastopnih dana, ujutro i navečer (u razmaku od oko 12 sati), ukupno 16 primjena, i referentnim lijekom-2 (1 × 100 mg acetilsalicilatne kiseline (Aspirin[®]) u tableti primijenjenim jedanput na dan ujutro tijekom osam uzastopnih dana, ukupno osam primjena. Za jutarnje primjene lijekova istodobno su primijenjeni referentni lijek-1 i referentni lijek-2.

Sljedeći su farmakodinamički parametri procijenjeni nakon osam uzastopnih dana primjene kako bi se dokazala terapijska ekvivalencija:

- Koncentracija TxB₂ nakon 24 sata (C₂₄) (Tablica 2)
- Područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme za TxB₂ od nula do 24 sata (AUC₀₋₂₄) (Tablica 2)
- Odgovor ispitanika na lijek (ispitivani ili referentni) (Tablica 3)

Tablica 2 Usporedba statističkih rezultata za TxB₂ nakon osam uzastopnih dana primjene (PAO P8-022)

Parametar	Geometrijske LS srednje vrijednosti ^a		95% intervali pouzdanosti (%)		
	Lijek-3 (ispitivani) N=38	Lijek-4 (referentni) N=40	Omjer (%)	Donji	Gornji
C ₂₄	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
AUC ₀₋₂₄	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

^a jedinice su ng/ml za C₂₄ i ng·h/ml za AUC₂₄
LS (od engl. *least squares*), dobiveno metodom najmanjih kvadrata.

Procjena granica ekvivalencije temeljila se na ciljnom terapijskom rasponu zamjenskog markera TxB₂ (1 ng/ml do 10 ng/ml), što odgovara inhibiciji TxB₂ > 97 %. Nakon osam uzastopnih dana primjene gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (CI) izračunata iz eksponenta ln-transformiranih parametara C₂₄ u skupini na ispitivanom lijeku i u skupini na referentnom lijeku bila je unutar terapijske ciljne vrijednosti (<10 ng/ml) s vrijednostima od 2,59 ng/ml odnosno 4,77 ng/ml (vidjeti Tablicu 2).

Nakon osam uzastopnih dana primjene, omjeri za ispitivani/referentni lijek (95% CI) iznose 54,19% (49,07 – 59,86%) za C₂₄ i 61,56% (55,00 – 68,91%) za AUC₂₄. Statistički rezultati pokazuju da su omjeri geometrijskih LS srednjih vrijednosti za ispitivani/referentni lijek i 95% CI za C₂₄ i AUC₀₋₂₄ bili unutar granica ekvivalencije (vidjeti Tablicu 2). Na temelju usporedivih rezultata razina zamjenskog markera TxB₂ smatra se da je ispitivani lijek terapijski ekvivalentan referentnom lijeku koji se natašte primjenjuje u zdravih odraslih ispitanika i u pretilih ispitanika.

Također je ocijenjen i kategoriziran odgovor ispitanika na liječenje (ispitivanim ili referentnim lijekom). Ispitanici su kategorizirani kao osobe koje su imale odgovor na liječenje (inhibicija kao uspješno liječenje: $I_{24} > 97\%$, odgovor s nepotpunom inhibicijom: $I_{24} \geq 95\%$ i $\leq 97\%$) ili koje nisu imale odgovor na liječenje (inhibicija kao neuspjelo liječenje: $I_{24} < 95\%$) (Tablica 3).

U Tablici 3 prikazan je sažetak odgovora ispitanika na ASK nakon osmodnevne peroralne primjene lijeka u fiksnoj kombinaciji (ispitivani lijek, primijenjen dvaput na dan) i istodobne primjene lijekova Xarelto® (dvaput na dan) i Aspirin® (100 mg jedanput na dan) na temelju kategorija inhibicije zamjenskog markera TxB₂.

Tablica 3 Sažetak odgovora ispitanika 8. dana nakon primjene višekratnih doza – farmakodinamička populacija (PAO P8-022)

	Lijek			
	Lijek-3 (ispitivani) N = 42		Lijek-4 (referentni) N = 42	
Odgovor	n	(%)	n	(%)
Odgovor ($I_{24} > 97\%$)	40	100,00	41	97,62
Nepotpuni odgovor ($I_{24} \geq 95\%$ i ≤ 9)	0	0,00	1	2,38
Bez odgovora ($I_{24} < 95\%$)	0	0,00	0	0,00

Nakon osam dana liječenja, svi ispitanici (100%) odgovorili su na ispitivani lijek ($I_{24} > 97\%$), a 41 od 42 ispitanika (97,62%) odgovorio je na referentni lijek ($I_{24} > 97\%$), što ukazuje na jednak stupanj inhibicije između ispitivane i referentne formulacije (vidjeti Tablicu 3).

Pokazalo se da Runaplast Combo pruža sličan terapijski učinak u pogledu prevencije aterotrombotskih događaja (s pomoću zamjenskog markera TxB₂), u usporedbi sa standardnim liječenjem, tj. istodobnom primjenom rivaroksabana i ASK-a, unatoč razlici u doziranju ASK komponente (dvaput naspram jedanput na dan).

Rivaroksaban

AKS

Klinički program za rivaroksaban je koncipiran kako bi se dokazala djelotvornost rivaroksabana u prevenciji kardiovaskularne (KV) smrti, infarkta miokarda (IM) ili moždanog udara u ispitanika s nedavnim AKS-om (infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta [STEMI], infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta [NSTEMI] ili nestabilnom anginom pektoris). U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 bolesnika nasumično je raspoređeno 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, istodobno primijenjene s ASK-om, samostalno ili u kombinaciji s tienopiridinom (klopidogrel ili tiklopidin). Bolesnici s AKS-om mlađi od 55 godina su morali imati ili šećernu bolest ili prethodni IM. Medijan vremena liječenja iznosio je 13 mjeseci, a ukupno trajanje liječenja bilo je do skoro tri godine. 93,2% bolesnika istodobno je primalo ASK uz terapiju tienopiridinom, a 6,8% samo ASK. Među bolesnicima koji su primali dvojnju antitrombotičnu terapiju 98,8% je primalo klopidogrel, 0,9% tiklopidin, a 0,3% prasugrel. Bolesnici su primili prvu dozu rivaroksabana najmanje 24 sata i najviše sedam dana (srednja vrijednost 4,7 dana) nakon prijema u bolnicu, ali što je prije moguće nakon stabilizacije događaja AKS-a, uključujući postupke revaskularizacije i kada bi se parenteralna antikoagulacijska terapija normalno prekinula.

Oba režima liječenja rivaroksabanom, 2,5 mg dvaput na dan i 5 mg dvaput na dan, bila su učinkovita u daljnjem smanjenju incidencije KV događaja uz standardnu antitrombotičnu terapiju. Režim od 2,5 mg dvaput na dan je smanjio smrtnost, a postoje dokazi da je niža doza imala manji rizik od

krvarenja, stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika preporučuje primjena rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), samostalno ili u kombinaciji s klopidogrelom ili tiklopidinom.

U odnosu na placebo, rivaroksaban je značajno smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM-a ili moždanog udara. Korist je bila posljedica smanjenja KV smrti i IM-a, a učinak se pojavio rano i bio je konstantan tijekom cijelog razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 1). Također, prvi sekundarni ishod (smrt svih uzroka, IM ili moždani udar) značajno je smanjen. Dodatna retrospektivna analiza pokazala je nominalno značajno smanjenje stopa incidencije tromboze stenta u usporedbi s placebo (vidjeti Tablicu 4). Stope incidencije za glavni ishod u pogledu sigurnosti (velika krvarenja prema TIMI kriterijima koja nisu povezana s kirurškom ugradnjom aortokoronarne prenosnice (engl. CABG)) su bile više u bolesnika liječenih rivaroksabanom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 6). Međutim, stope incidencije su bile uravnotežene između rivaroksabana i placeba za komponente smrtonosnih krvarenja, hipotenziju koja je zahtijevala liječenje intravenskim inotropnim lijekovima i kiruršku intervenciju za kontinuirano krvarenje.

U Tablici 5 prikazani su rezultati djelotvornosti kod bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Rezultati sigurnosti u ovoj podskupini bolesnika podvrgnutih PCI-ju bili su usporedivi s ukupnim rezultatima sigurnosti.

Bolesnici s povišenim biomarkerima (troponin ili CK-MB) i bez prethodnog moždanog udara/TIA činili su 80% ispitivane populacije. Rezultati ove bolesničke populacije također su bili u skladu s ukupnim rezultatima za djelotvornost i sigurnost.

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

Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom^{a)}	
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N = 5114 n (%) Omjer hazarda (HR) (95% CI) p-vrijednost^{b)}	Placebo N=5113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, IM ili moždani udar	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Smrt svih uzroka, IM 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%)
Smrt svih uzroka	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	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)} modificirani skup za analizu prema načelu namjere liječenja (ukupni skup bolesnika predviđenih za liječenje za analizu tromboze stenta)

^{b)} u odnosu na placebo; log-rang p-vrijednost

* statistički superiorniji

** nominalno značajna

Tablica 5 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja faze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u bolesnika podvrgnutih PCI-ju

Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom podvrgnuti PCI-ju ^{a)}	
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=3114 n (%) HR (95% CI) p-vrijednost ^{b)}	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, IM 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%)
Smrt svih uzroka	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	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)} modificirani skup za analizu prema načelu namjere liječenja (ukupni skup bolesnika predviđenih za liječenje za analizu tromboze stenta)

^{b)} u odnosu na placebo; log-rang p-vrijednost

** nominalno značajna

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

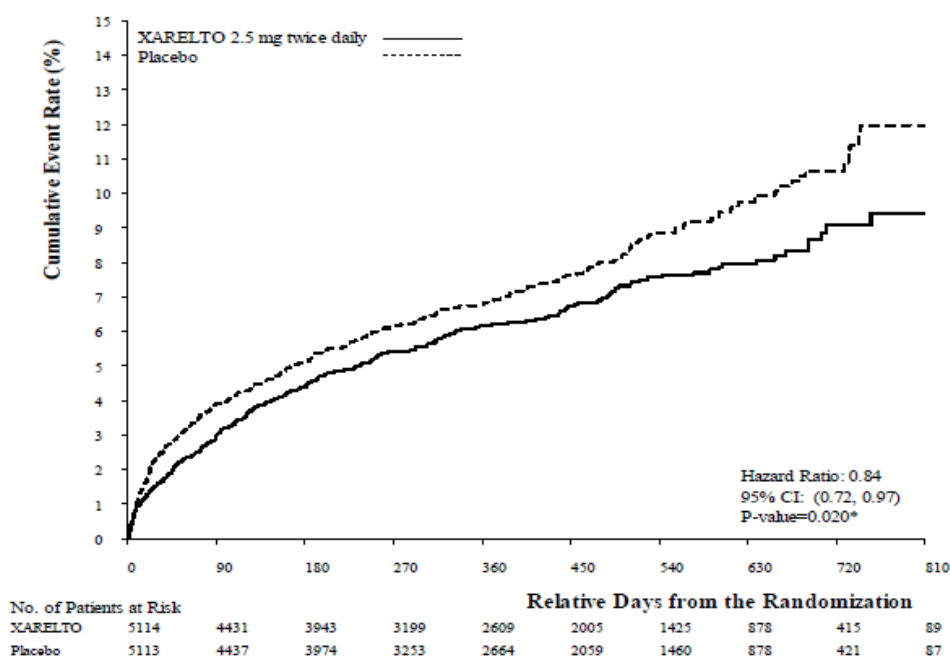
Ispitivana populacija	Bolesnici s nedavnim akutnim koronarnim sindromom ^{a)}	
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg, dvaput na dan, N=5115 n (%) HR (95% CI) p-vrijednost ^{b)}	Placebo N=5125 n (%)
Veliko krvarenje po TIMI kriterijima koje nije povezano s CABG-om	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Smrtonosno krvarenje	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%)
Kirurška intervencija radi zaustavljanja aktivnost krvarenja	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzija 4 ili više jedinica krvi tijekom razdoblja od 48 sati	19 (0,4%)	6 (0,1%)

^{a)} sigurnosna populacija, na terapiji

^{b)} u odnosu na placebo; log-rang p-vrijednost

* statistički značajno

Slika 1 Vrijeme do prve pojave primarnog ishoda djelotvornosti (KV smrt, IM ili moždani udar)



Legenda:

Cumulative Event Rate = Kumulativna stopa događaja

XARELTO 2.5 mg twice daily = XARELTO 2,5 mg dvaput na dan

Hazard Ratio: Omjer rizika

No. of Patients at Risk = Broj bolesnika pod rizikom

Relative Days from the Randomization = Relativni broj dana od randomizacije

BKA/BPA

Ispitivanje faze III COMPASS (27395 bolesnika, 78,0% muškaraca, 22,0% žena) je pokazalo djelotvornost i sigurnost rivaroksabana u prevenciji kompozita KV smrti, IM-a, moždanog udara u bolesnika koji imaju BKA ili simptomatski BPA i visok rizik od ishemijskih događaja. Bolesnici su praćeni tijekom medijana od 23 mjeseca i najviše do 3,9 godina.

Ispitanici bez kontinuirane potrebe za liječenjem inhibitorom protonske pumpe su randomizirani na pantoprazol ili placebo. Svi su bolesnici zatim randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan/ASK 100 mg jedanput na dan, u skupinu koja je primala rivaroksaban 5 mg dvaput na dan ili u skupinu koja je primala samo ASK 100 mg jedanput na dan, te odgovarajući placebo.

Bolesnici s BKA-om imali su višezilni BKA i/ili prethodni IM. Za bolesnike mlađe od 65 godina uvjet je bio ateroskleroza koja zahvaća najmanje dva vaskularna područja ili najmanje dva dodatna kardiovaskularna čimbenika rizika.

Bolesnici s BPA-om su imali prethodne intervencije kao što su kirurška prenosnica ili perkutana transluminalna angioplastika, amputacija ekstremiteta ili stopala zbog arterijske vaskularne bolesti, intermitentna klaudikacija s omjerom tlaka na gležnju i ruci < 0,90 i/ili značajna stenoza perifernih arterija, prethodna revaskularizacija karotidne vene, ili asimptomatska stenoza karotidne arterije ≥ 50%.

Isključni kriteriji su uključivali potrebu za dvojnomo antitrombocitnom ili drugom antikoagulacijskom terapijom bez ASK-a ili oralnom antikoagulacijskom terapijom i bolesnike s visokim rizikom od krvarenja, ili zatajivanje srca s ejekcijom frakcijom < 30%, ili bolesnike NYHA klase III ili IV, ili one s bilo kojim ishemijskim, nelakunarnim moždanim udarom unutar mjesec dana ili s bilo kojim 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 je bio bolji od ASK-a od 100 mg u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda KV smrti, IM-a, moždanog udara (vidjeti Tablicu 7 i Sliku 2).

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 došlo je do značajnog povećanja primarnog sigurnosnog ishoda (velika krvarenja prema modificiranim kriterijima ISTH-a) u usporedbi s bolesnicima koji su primali ASK u dozi od 100 mg (vidjeti Tablicu 8).

Za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti, opažena korist rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput na dan plus 100 mg ASK-a jedanput na dan u usporedbi s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan bila je HR=0,89 (95% CI 0,7-1,1) u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (incidencija: 6,3% naspram 7,0%) i HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u bolesnika mlađih od 75 godina (3,6% naspram 5,0%). Kad je riječ o značajnom krvarenju prema modificiranim kriterijima ISTH-a, uočeno povećanje rizika iznosilo je HR=2,12 (95% CI 1,5-3,0) u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (5,2% naspram 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u bolesnika mlađih od 75 godina (2,6% naspram 1,7%).

Primjena pantoprazola u dozi od 40 mg jedanput na dan uz antitrombotski ispitivani lijek u bolesnika bez kliničke potrebe za inhibitorom protonske pumpe nije pokazala nikakvu korist u prevenciji događaja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (tj. kompozit krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, ulceracije u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta ili opstrukcije ili perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta); stopa incidencije događaja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta iznosila je 0,39/100 bolesnik-godina u skupini koja je primala pantoprazol u dozi od 40 mg jedanput na dan i 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 koji imaju BKA/BPA ^{a)}					
	Rivaroksaban 2,5 mg 2x1 u kombinaciji s ASK 100 mg 1x1 N=9152		ASK 100 mg 1x1 N = 9126		HR (95% CI)	p-vrijednost ^{b)}
Terapijska doza	Bolesnici s događajima	KM %	Bolesnici s događajima	KM %		
Moždani udar, IM ili KV 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
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- KV smrt	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrtnost 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)} skup za analizu prema načelu namjere liječenja, primarne analize

^{b)} u odnosu na ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost

* Smanjenje primarnog ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

2x1 dvaput na dan; CI: interval pouzdanosti; KM %: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika incidencije izračunate nakon 900 dana; KV: kardiovaskularni; IM: infarkt miokarda; 1x1: jedanput na dan

Tablica 8 Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III COMPASS

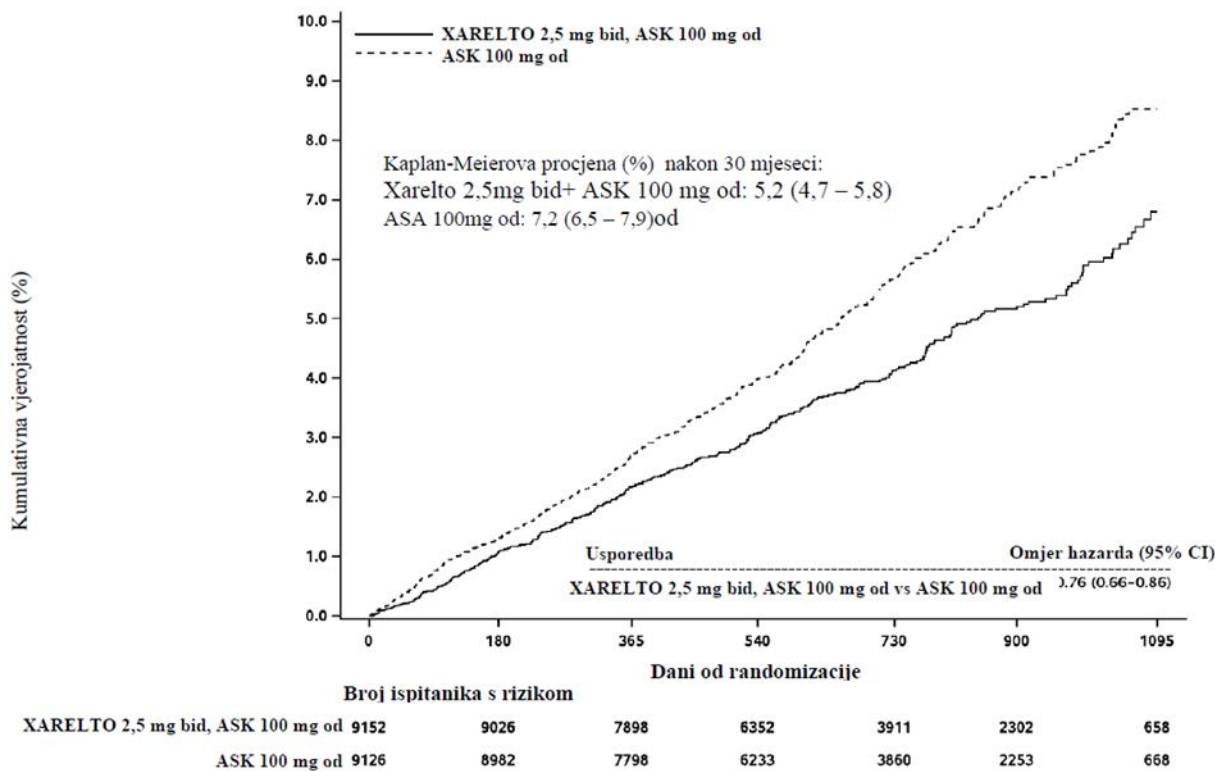
Ispitivana populacija	Bolesnici koji imaju BKA/BPA ^{a)}		
	Rivaroksaban 2,5 mg 2x1 u kombinaciji s ASK 100 mg 1x1, N=9152 n (Kum. rizik %)	ASK 100 mg 1x1 N = 9126 n (Kum. rizik %)	Omjer hazarda (95 % CI) p-vrijednost ^{b)}
Veliko krvarenje prema modificiranim kriterijima ISTH-a	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Smrtonosno krvarenje	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatsko krvarenje u kritičnom organu (bez smrtnog ishoda)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvarenje na kirurškom mjestu koje zahtijeva ponovnu operaciju (nije smrtonosno, nije u kritičnom organu)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvarenje koje dovodi do hospitalizacije (nije smrtonosno, nije u kritičnom organu, nije potrebna ponovna operacija)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- S boravkom preko noći	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez boravka preko noći	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)} skup za analizu prema načelu namjere liječenja, primarne analize

^{b)} u odnosu na ASK 100 mg; log-rang p-vrijednost

2x1: dvaput na dan; CI: interval pouzdanosti; Kum. rizik: Kumulativni rizik incidencije (Kaplan-Meierove procjene) nakon 30 mjeseci; ISTH (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*): Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu; 1x1: jedanput na dan

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



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

Bolesnici nakon nedavnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BKA

U pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju faze III **VOYAGER PAD**, 6564 bolesnika nakon nedavnog uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurškog ili endovaskularnog, uključujući hibridne postupke) zbog simptomatskog BPA randomizirano je u omjeru 1:1 u jednu od dvije skupine antitrombotika: rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s ASK-om u dozi od 100 mg jedanput na dan, ili ASK u dozi od 100 mg jedanput na dan. Bolesnicima je bilo dopušteno dodatno primiti standardnu dozu klopidogrela jedanput na dan u trajanju do 6 mjeseci. Cilj ispitivanja je bio dokazati djelotvornost i sigurnost rivaroksabana i ASK-a u sprječavanju infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije ekstremiteta ili velike amputacije vaskularne etiologije u bolesnika nakon nedavnih uspješnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA. Bolesnici u dobi od ≥ 50 godina s dokumentiranim umjerenim do teškim simptomatskim aterosklerotskim BPA-om donjeg ekstremiteta, dokazanim prema svim sljedećim kriterijima: klinički (tj. funkcionalna ograničenja), anatomske (tj. slikovni dokazi BPA distalno do vanjske ilijakalne arterije) i hemodinamski (pedobrahijalni indeks [ABI, od engl. *ankle-brachial index*] $\leq 0,80$ ili indeks nožnog palca [TBI, od engl. *toe-brachial index*] $\leq 0,60$ za bolesnike bez prethodne revaskularizacije ekstremiteta, ili ABI $\leq 0,85$ ili TBI $\leq 0,65$ za bolesnike s prethodnom revaskularizacijom ekstremiteta). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici kojima je potrebna dvojnja antitrombotična terapija > 6 mjeseci, ili bilo koja dodatna antitrombotična terapija osim ASK-a i klopidogrela, ili oralna antikoagulacijska terapija, kao i bolesnici koji su u anamnezi imali intrakranijalno krvarenje, moždani udar ili TIA, te bolesnici koji su imali eGFR < 15 mL/min.

Srednje trajanje praćenja bilo je 24 mjeseca, a maksimalno praćenje bilo je 4,1 godinu. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 67 godina, a 17% bolesničke populacije bilo je starije od 75 godina. Medijan vremena od početnog postupka revaskularizacije do početka ispitivanog liječenja bio je pet dana u ukupnoj populaciji (šest dana nakon kirurške i četiri dana nakon endovaskularne revaskularizacije, uključujući hibridne zahvate). Ukupno je 53,0% bolesnika primilo kratkotrajnu pozadinsku terapiju klopidogrelom s medijanom trajanja od 31 dan. Prema planu ispitivanja, liječenje

je moglo započeti čim prije, ali najkasnije 10 dana nakon uspješnog kvalificirajućeg zahvata revaskularizacije i nakon što je osigurana hemostaza.

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 superiorniji u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, KV smrti, akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije vaskularne etiologije u usporedbi sa samo ASK-om (vidjeti Tablicu 9). Primarni sigurnosni ishod u vidu velikih krvarenja prema TIMI kriterijima bio je povišen u bolesnika liječenih rivaroksabanom i ASK-om, bez povećanja smrtonosnog ili intrakranijalnog krvarenja (vidjeti Tablicu 10). Sekundarni ishodi u pogledu djelotvornosti ispitani su unaprijed određenim hijerarhijskim redoslijedom (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9 Rezultati djelotvornost iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg 2x1 u kombinaciji s ASK 100 mg 1x1 N=3286 n (Kum. rizik %) ^{c)}	ASK 100 mg 1x1 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)*}
- IM	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 ekstremiteta ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)
- Velika amputacija vaskularne etiologije	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundarni ishod djelotvornosti			
Neplanirana početna revaskularizacija ekstremiteta kod rekurentne ishemije ekstremiteta	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizacija zbog koronarnog ili perifernog uzroka (jedan ili drugi donji ekstremitet) trombotske prirode	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Smrtnost svih uzroka	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Događaji VTE-a	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

^{a)} skup za analizu prema načelu namjere liječenja, primarne analize; procijenio Neovisni odbor za kliničke procjene (ICAC)

^{b)} kompozit IM-a, ishemijskog moždanog udara, KV smrti (KV smrt i nepoznat uzrok smrti), akutne ishemije ekstremiteta i velike amputacije vaskularne etiologije

^{c)} razmatra se samo prva pojava ishoda koji se analizira u okviru opsega podataka ispitivanja

^{d)} HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela s terapijom kao jedinom kovarijatom.

^{e)} Jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela s terapijom kao faktorom.

^{f)} akutna ishemija ekstremiteta definira se kao iznenadno značajno pogoršanje perfuzije ekstremiteta, bilo s novim deficitom pulsa ili zahtjevom za terapijskom intervencijom (tj. trombolizom ili trombektomijom, ili hitnom revaskularizacijom), što dovodi do hospitalizacije

* Smanjenje ishoda djelotvornosti bilo je statistički superiorno.

2x1: dvaput na dan; 1x1: jedanput na dan; CI: interval pouzdanosti; IM: infarkt miokarda; KV: kardiovaskularni; ICAC (engl. *Independent Clinical Adjudication Committee*): Neovisni odbor za kliničke procjene

Tablica 10 Rezultati sigurnosti iz ispitivanja faze III VOYAGER PAD

Ispitivana populacija	Bolesnici nakon nedavnih postupaka revaskularizacije donjeg ekstremiteta zbog simptomatskog BPA ^{a)}		
Terapijska doza	Rivaroksaban 2,5 mg 2x1 u kombinaciji s ASK 100 mg 1x1 N=3256 n (Kum. rizik %) ^{b)}	ASK 100 mg 1x1 N=3248 n (Kum. rizik %) ^{b)}	Omjer hazarda (95% CI) ^{c)} p-vrijednost ^{d)}
Veliko krvarenje prema TIMI kriterijima (povezano/nepovezano s CABG-om)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Smrtonosno krvarenje	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)
- Vidljivo krvarenje povezano s padom Hb ≥ 5 g/dl / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Veliko krvarenje prema kriterijima ISTH-a	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Smrtonosno krvarenje	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Krvarenje u kritičnom organu koje nije smrtonosno	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Manje krvarenje koje je klinički relevantno prema kriterijima ISTH-a	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

^{a)} skup za analizu sigurnosti (svih 28 randomiziranih ispitanika s najmanje jednom dozom ispitivanog lijeka), ICAC: Neovisni odbor za kliničke procjene

^{b)} n = broj ispitanika s događajima, N = broj ispitanika izloženih riziku, % = $100 * n/N$, n/10 b-god. = omjer broja ispitanika s novonastalim događajima / kumulativno vrijeme izloženosti riziku

^{c)} HR (95% CI) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela s terapijom kao jedinom kovarijatom

^{d)} Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang-testu stratificiranom prema vrsti zahvata i primjeni klopidogrela s terapijom kao faktorom

BKA sa zatajivanjem srca

Ispitivanje **COMMANDER HF** uključivalo je 5022 bolesnika sa zatajivanjem srca i značajnom bolešću koronarnih arterija (BKA) nakon hospitalizacije zbog dekompenziranog zatajivanja srca (HF) koji su nasumično raspoređeni u jednu od dvije terapijske skupine: rivaroksaban 2,5 mg dvaput na dan (N=2507) odnosno odgovarajući placebo (N=2515). Ukupni medijan trajanja liječenja u ispitivanju iznosio je 504 dana. Bolesnici su morali imati simptomatski HF najmanje tri mjeseca te ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) $\leq 40\%$ unutar jedne godine od uključivanja. Na početku je medijan ejekcijske frakcije iznosio 34% (IQR: 28%-38%), a 53% ispitanika bilo je NYHA klase III ili IV.

Primarna analiza djelotvornosti (tj. kompozit smrtnosti svih uzroka, infarkta miokarda ili moždanog udara) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine koja je primala rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je primala placebo, uz HR=0,94 (95% CI 0,84 - 1,05), p=0,270. Za smrtnost 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: od 0,87 do 1,10; p=0,743). Stope događaja za infarkt miokarda na 100 bolesnik-godina (rivaroksaban naspram placebo) iznosile su 2,08 naspram 2,52 (HR 0,83; 95% CI: od 0,63 do 1,08; p=0,165), a za moždani udar stopa događaja na 100 bolesnik-godina iznosila je 1,08 naspram 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: od 0,47 do 0,95; p = 0,023). Glavni ishod u pogledu sigurnosti (tj. kompozit smrtonosnog krvarenja ili krvarenja u kritični prostor s mogućnošću trajnog invaliditeta) dogodio se u 18 (0,7%) bolesnika u skupini liječenoj rivaroksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan odnosno u 23 (0,9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR=0,80; 95% CI 0,43 - 1,49; p=0,484). Došlo je do statistički značajnog povećanja velikog krvarenja prema kriterijima ISTH-a u skupini liječenoj rivaroksabanom u usporedbi s placebom (stopa događaja na 100 bolesnik-godina: 2,04 naspram 1,21, HR 1,68; 95% CI: od 1,18 do 2,39; p=0,003).

U bolesnika s blagim i umjerenim zatajivanjem srca učinci liječenja u podskupini ispitivanja COMPASS bili su slični onima u cijeloj ispitivanoj populaciji (vidjeti dio BKA/BPA).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Runaplast Combo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji ateroskleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U ispitivanju s promjenom terapije, koje je uključivalo jednokratnu i višestruke doze, ocjenjivale su se farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule primijenjene dvaput na dan u usporedbi s pojedinačnim tabletama od 2,5 mg rivaroksabana dvaput na dan i 100 mg acetilsalicilatne kiseline jedanput na dan u zdravih ispitanika i u pretilih ispitanika (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje je pokazalo da je farmakokinetika jednokratne doze komponente rivaroksabana u lijeku Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule bioekvivalentna rivaroksabanu primijenjenom istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) kao pojedinačnim lijekovima. Farmakodinamička ekvivalencija između Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrdih kapsula i pojedinačne tablete acetilsalicilatne kiseline primijenjene istodobno s rivaroksabanom prikazana je u dijelu 5.1.

Informacije navedene u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Runaplast Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule.

Apsorpcija

Rivaroksaban

Rivaroksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) pojavljuju se 2 – 4 sata nakon uzimanja tablete.

Oralna apsorpcija rivaroksabana je gotovo potpuna, a oralna bioraspodivnost je visoka (80 – 100%) za 2,5 mg, bez obzira na to uzima li se lijek natašte ili uz hranu. Unos s hranom ne utječe na AUC ili C_{max} rivaroksabana u dozi od 2,5 mg. Rivaroksaban 2,5 mg se može uzimati sa ili bez hrane.

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do oko 15 mg jedanput na dan. Varijabilnost u farmakokinetici rivaroksabana je umjerena s interindividualnom varijabilnošću (CV%) u rasponu od 30% do 40%.

Apsorpcija rivaroksabana ovisi o mjestu njegova oslobađanja u gastrointestinalnom traktu. Kada se rivaroksaban granulat oslobađa u proksimalnom tankom crijevu, zabilježeno je smanjenje AUC-a za

29% i C_{max} za 56% u usporedbi s tabletom. Izloženost se dodatno smanjuje kada se rivaroksaban oslobađa u distalnom tankom crijevu ili uzlaznom debelom crijevu. Stoga treba izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca jer to može rezultirati smanjenom apsorpcijom i povezanom izloženošću rivaroksabanu.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) je bila usporediva za 20 mg rivaroksabana primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane u jabučnoj kaši ili suspendiranog u vodi i primijenjenog putem želučane sonde, nakon čega je slijedio tekući obrok, u usporedbi sa cijelom tabletom. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil rivaroksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja vjerojatno su primjenjivi na niže doze rivaroksabana.

Acetilsalicilatna kiselina

Ovisno o galenskoj formulaciji, acetilsalicilatna kiselina se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira. Preostali acetilni dio acetilsalicilatne kiseline djelomično podliježe hidrolitičkom cijepanju tijekom prolaska kroz sluznice gastrointestinalnog trakta.

Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 10 – 20 min (acetilsalicilatna kiselina) odnosno 0,3 – 2 h (ukupni salicilat).

Distribucija

Rivaroksaban

Vežanje za proteine plazme u ljudi je visoko, na oko 92% do 95%, a serumski albumin je glavna komponenta vežanja. Volumen distribucije je umjeren, a V_{ss} iznosi približno 50 litara.

Acetilsalicilatna kiselina

Vežanje za proteine u ljudskoj plazmi ovisi o koncentraciji; utvrđene su vrijednosti od 49% do više od 70% (acetilsalicilatna kiselina) i od 66% do 98% (salicilatna kiselina).

Salicilatna kiselina se može otkriti u cerebrospinalnoj tekućini i sinovijalnoj tekućini nakon peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline.

Salicilatna kiselina prolazi kroz posteljicu i prelazi u majčino mlijeko.

Biotransformacija i eliminacija

Rivaroksaban

Od primijenjene doze rivaroksabana, približno 2/3 prolazi metaboličku razgradnju, pri čemu se polovica uklanja putem bubrega, a druga polovica putem fecesa. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno putem bubrega kao nepromijenjena djelatna tvar u urin, uglavnom putem aktivnog bubrežnog izlučivanja.

Rivaroksaban se metabolizira putem CYP3A4, CYP2J2 i CYP-neovisnih mehanizama. Oksidativna razgradnja morfolinonske skupine i hidroliza amidnih veza su glavna mjesta biotransformacije. Na temelju in vitro ispitivanja, rivaroksaban je supstrat transportnih proteina P-gp (P-glikoprotein) i Bcrp (protein rezistencije raka dojke).

Nepromijenjeni rivaroksaban je najvažniji spoj u ljudskoj plazmi, bez prisutnosti glavnih ili aktivnih cirkulirajućih metabolita. Uz sistemski klirens od oko 10 l/h, rivaroksaban se može kategorizirati kao tvar s niskim klirensom. Nakon intravenske primjene doze od 1 mg, poluvijek eliminacije iznosi oko 4,5 sata. Nakon peroralne primjene eliminacija postaje ograničena brzinom apsorpcije. Eliminacija rivaroksabana iz plazme se odvija s terminalnim poluvremenima od 5 do 9 sati kod mladih osoba i s terminalnim poluvremenima od 11 do 13 sati kod starijih osoba.

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina se pretvara u svoj glavni metabolit, salicilnu kiselinu, prije, tijekom i nakon apsorpcije. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega.

Osim salicilne kiseline, glavni metaboliti acetilsalicilatne kiseline su glicin konjugat salicilne kiseline (salicilurična kiselina), eter i esterski glukuronidi salicilne kiseline (salicil fenolni glukuronid i salicil acetil glukuronid) i gentizinska kiselina, koja nastaje oksidacijom salicilne kiseline i njezinog glicin

konjugata.

Kinetika eliminacije salicilne kiseline uvelike ovisi o dozi jer je kapacitet za metabolizam salicilne kiseline ograničen (poluvijek eliminacije varira između 2 i 30 sati).

Poluvrijeme eliminacije acetilsalicilatne kiseline iznosi samo nekoliko minuta; poluvijek eliminacije salicilne kiseline iznosi 2 sata nakon doze od 0,5 g acetilsalicilatne kiseline i 4 sata nakon 1 g; povećava se na 20 sati nakon jedne doze od 5 g.

Posebne populacije

Spol

Ispitivanja su pokazala da nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici rivaroksabana između muških i ženskih bolesnika.

Starija populacija

Stariji bolesnici su imali veće koncentracije rivaroksabana u plazmi od mlađih bolesnika, pri čemu je srednji AUC bio približno 1,5 puta veći, uglavnom zbog smanjenog (prividnog) ukupnog i bubrežnog klirensa na temelju rezultata provedenog ispitivanja. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Različite kategorije tjelesne težine

Ispitivanja su pokazala da ekstremne tjelesne težine (< 50 kg ili > 120 kg) imaju tek mali utjecaj na koncentracije rivaroksabana u plazmi (manje od 25%). Nije potrebno prilagođavati dozu.

Međuetničke razlike

Na temelju rezultata provedenih ispitivanja nisu primijećene klinički relevantne međuetničke razlike između bijelaca, Afroamerikanaca, Hispanoamerikanaca, Japanaca ili Kineza u pogledu farmakokinetike i farmakodinamike rivaroksabana.

Oštećenje funkcije jetre

Rezultati ispitivanja su pokazali da su cirotični bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificirani kao Child Pugh stadija A) imali samo manje promjene u farmakokinetici rivaroksabana (prosječno povećanje AUC-a rivaroksabana 1,2 puta), što je gotovo usporedivo s njihovom odgovarajućom zdravom kontrolnom skupinom. U cirotičnih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranih kao Child Pugh stadija B) srednji AUC rivaroksabana je bio značajno povećan, i to 2,3 puta u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Nevezani AUC je bio povećan 2,6 puta. Ti su bolesnici također imali smanjenu bubrežnu eliminaciju rivaroksabana, slično kao i bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Inhibicija aktivnosti faktora Xa je povećana za faktor 2,6 u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima; produljenje PV-a je bilo slično povećano za faktor 2,1. Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su bili osjetljiviji na rivaroksaban, što je rezultiralo većim nagibom krivulje PK/PD odnosa između koncentracije i PV-a.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje je pokazalo da je došlo do povećanja izloženosti rivaroksabanu u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega, procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti klirensa kreatinina. U osoba s blagim (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min) odnosno teškim (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije rivaroksabana u plazmi (AUC) su bile povećane, redom, 1,4, 1,5 odnosno 1,6 puta. Odgovarajuća povećanja farmakodinamičkih učinaka su bila izraženija. U osoba s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega ukupna inhibicija aktivnosti faktora Xa je bila povećana za faktor 1,5, 1,9 odnosno 2,0 u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima; produljenje PV-a je slično bilo povećano za faktor 1,3,

2,2 odnosno 2,4. Nema podataka u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Zbog visokog stupnja vezanja za proteine u plazmi ne očekuje se da je rivaroksaban dijalizabilan. Primjena se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15 – 29 ml/min (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetički podaci u bolesnika

U bolesnika s AKS-om koji su primali rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan radi prevencije aterotrombotskih događaja, geometrijska srednja koncentracija (90%-tni interval predviđanja) 2 – 4 h i oko 12 h nakon doze (što otprilike predstavlja maksimalne i minimalne koncentracije tijekom intervala doziranja) iznosila je 47 (13 – 123) odnosno 9,2 (4,4 – 18) mcg/l, kako se pokazalo u provedenom ispitivanju.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije rivaroksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih ishoda (inhibicija faktora Xa, PV, aPTV, Heptest) je procijenjen u ispitivanju provedenom nakon primjene širokog raspona doza (5 – 30 mg dvaput na dan). Odnos između koncentracije rivaroksabana i aktivnosti faktora Xa se najbolje može opisati modelom E_{max} . Podaci za PV se općenito bolje mogu opisati modelom linearnog sjecišta. Ovisno o različitim reagensima korištenima za mjerenje PV-a, nagib pravca se znatno razlikovao. Kada se za mjerenje PV-a koristio Neoplastin, početni PV je bio oko 13 s, a nagib pravca je bio oko 3 do 4 s/(100 mcg/l). Rezultati PK/PD analiza u fazama II i III su se podudarali s podacima dobivenim u zdravim ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lekadol Combo 2,5 mg/50 mg tvrde kapsule nisu ustanovljene u djece i adolescenata u dobi do 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja u kojima se primjenjuju trenutačno prihvaćeni standardi za procjenu toksičnosti za reprodukciju i razvoj.

Ispitivanja rivaroksabana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost. Podaci dobiveni od životinja pokazuju da se rivaroksaban izlučuje u mlijeko. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki štakora nisu primijećeni učinci primjene rivaroksabana.

Toksikološki sigurnosni profil rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline je utvrđen u pokusima na životinjama i u ljudi na temelju opsežnog kliničkog iskustva. Nema novih relevantnih pretkliničkih podataka koji bi bili dodatni u odnosu na podatke koji su već navedeni u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev laurilsulfat
poloksamer
karmeloza natrij, umrežena
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

titanijev dioksid (E171)

voda, pročišćena
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Aluminij-OPA/Alu/PVC blisteri:
18 mjeseci

HDPE bočice:
2 godine
Nakon prvog otvaranja bočice: 2 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pojedinačna pakiranja koja sadrže 56 tvrdih kapsula i višestruka pakiranja od 196 (4 pakiranja od 49) tvrdih kapsula u aluminij-OPA/Alu/PVC blisterima.

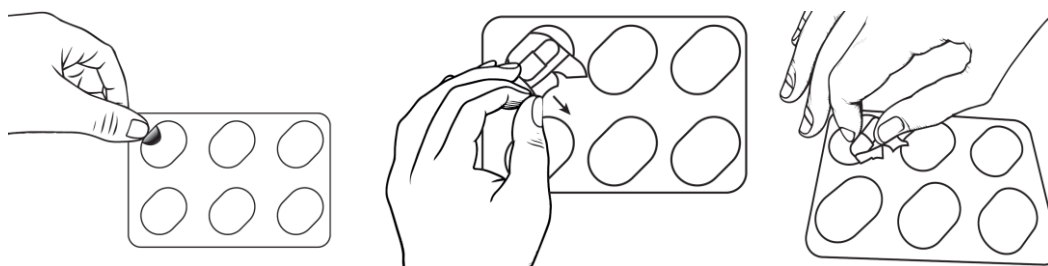
HDPE bočice koje sadrže 56 tvrdih kapsula, sa sredstvom za sušenje i PP zatvaračem sigurnim za djecu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijeka

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

Kapsulu treba pažljivo izvaditi iz utora blistera nakon što se aluminijska folija podere blizu ruba utora na donjoj strani blistera kako je prikazano na slikama u nastavku.



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Republika Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-227498136

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. veljače 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/