ARTWORK DESIGN STANDARD INSERT DOKTER

mersi

PT. MERSIFARMA TIRMAKU MERCUSANA
DEPARTEMEN DESIGN & PACKAGING

Date of use: 07/01/2026
(DD-MM-YYYY)

RIBAN 10, 15 & 20
Size (L x W) 610 x 210 mm

Material
HVS Paper 60g Yellow
Packsize/Primary
Tablet Salut Selaput
Primary
Dus, 3 blister @ 10 tablet salut selaput
No. Reg
Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 10, Reg. No. DKL2533318917C1 Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 15, Reg. No. DKL2533318917B1 Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 20, Reg. No. DKL2533318917A1

Front / Back	
Type Font	
Product Name	**Another Font**
Avenir Next, Bold	Arial Regular / Bold
8pt	5pt

mersi	
16 x 4mm (LxH)	TEXT Black
Material Code IIN00401	

Note:

CHECKED & APPROVED BY				
R&D		**RA**		
Tgl:	**Tgl:**	**Tgl:**	**Tgl:**	**Tgl:**
Staff/SPV	**Manager**	**Staff/SPV**	**Manager**	**Dir. Prod. Dev**

Not at scale-*Size in mm*

210

610

RIBAN®
Rivaroxaban
Film Coated Tablet

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF RIBAN INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

A. PREMATURE DISCONTINUATION OF RIBAN INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS
Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including RIBAN, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation with RIBAN is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant (see POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION, and WARNING AND PRECAUTION).

B. SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA
Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with RIBAN who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:
- **use of indwelling epidural catheters**
- **concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, other anticoagulants**
- **a history of traumatic or repeated epidural or spinal punctures**
- **a history of spinal deformity or spinal surgery**
- **optimal timing between the administration of RIBAN and neuraxial procedures is not known (see WARNING AND PRECAUTION and SIDE EFFECTS).**

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment. If neurological compromise is noted, urgent treatment is necessary (see WARNING AND PRECAUTION).
Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis (see WARNING AND PRECAUTION).

DRUG DESCRIPTION
RIBAN 10
Pink convex film coated tablet, diameter 5.7 mm, upper initial mf and lower initial blank.
RIBAN 15
Light brick red convex film coated tablet, diameter 6.0 mm, upper initial mf and lower initial blank.
RIBAN 20
Brick red convex film coated tablet, diameter 6.3 mm, upper initial mf and lower initial blank.

COMPOSITION
Each film coated tablet RIBAN 10 contains Rivaroxaban .... 10 mg
Each film coated tablet RIBAN 15 contains Rivaroxaban .... 15 mg
Each film coated tablet RIBAN 20 contains Rivaroxaban .... 20 mg

EXCIPIENTS
RIBAN 10
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.
RIBAN 15
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.
RIBAN 20
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.

ACTIONS
Riban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of Factor Xa interrupts the instrinsic and extrinsic pathways of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated Factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

PHARMACOKINETICS
Results- The main pharmacokinetic parameters of the test drug Rivaroxaban (BN: TF 23182)/reference drug, Xarelto® (BN: BXJUGT1) ratio were as listed:

Parameters	T	R
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	3,557.69 (880.88)	3,210.94 (740.89)
C_{max} (ng/mL)	469.81 (116.80)	423.96 (98.49)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (ng.h/mL)	3,634.68 (899.96)	3,288.70 (761.17)
T_{max} (h)	4.00 (2.00-6.00)	3.50 (1.00-6.00)
$T_{1/2}$ (h)	9.23 (3.83)	9.53 (3.65)

The bioequivalence rate extent of absorption was proven for both preparations by assessing geometric means and by statistic 90% Confidence Interval (CI) with α = 5.00%.

INDICATIONS
- Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery.
- Reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation:
  - with previous history of stroke or TIA.
  - with $CHADS_2$ Score ≥ 2.
- Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) in which duration of treatment should be based on the underlying disease.
- Treatment of patients with haemodynamically stable pulmonary embolism (PE) which is must be confirmed by spiral CT imaging.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION
Posology
For prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery
The recommended dose is 10 mg Riban taken orally once daily.The initial dose should be taken 6 to10 hours after surgery,provided that haemostasis has been established.
The duration of treatment depends on the individual risk of the patient for venous thromboembolism which is determined by the type of orthopaedic surgery.
- For patients undergoing major hip surgery, a treatment duration of 5 weeks is recommended.
- For patients undergoing major knee surgery, a treatment duration of 2 weeks is recommended.

Missed Dose
If a dose is missed the patient should take Riban immediately and then continue the following day with once daily intake as before.
To reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation:
- with previous history of stroke or TIA
- with $CHADS_2$ score ≥ 2

The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.
Therapy with Riban should be continued long term provided the benefit of reducing the risk of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).
If a dose is missed the patient should take Riban immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.
For the treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) in which duration on treatment should be based on the underlying disease and the treatment of patients with haemodynamically stable pulmonary embolism (PE), the recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment, as indicated in the table below.
Following completion of six to twelve months therapy, based on an individual assessment of the risk of recurrent DVT or PE against the risk for bleeding, dose reduction to 10 Riban once daily may be considered.

	Time Period	Dosing schedule	Total Dosing
For the treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) in which duration on treatment should be based on the underlying disease and the treatment of patient with haemodinamically stable pulmonary embolism (PE)	Day 1-21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 and onwards	20 mg once daily	20 mg
	Following completion of 6-12 month treatment for DVT or PE	10 mg once daily	10 mg

The duration of therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**). Short duration of therapy (at least 3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation) and longer durations should be based on permanent risk factors or idiopathic DVT or PE.
If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1-21), the patient should take Riban immediately to ensure intake of 30 mg Riban per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.
If a dose is missed during the once daily treatment phase (day 22 and onwards), the patient should take Riban immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.
Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Riban
For patients treated for reducing the risk of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Riban therapy should be initiated when the INR is ≤ 3.0.
For patients treated for DVT or PE, VKA treatment should be stopped and Riban therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Riban, INR values will be falsely elevated after the intake of Riban. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Riban, and therefore should not be used (see **DRUG INTERACTIONS**).
Converting from Riban to Vitamin K Antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Riban to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Riban can contribute to an elevated INR.
In patients converting from Riban to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing guided by INR testing. While patients are on both Riban and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Riban. Once Riban is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see **DRUG INTERACTION**).
Converting from Parenteral Anticoagulants to Riban
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, Riban should be started 0 to 2 hours before the time of the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. LMWH) or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).
Converting from Riban to Parenteral Anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Riban dose would be taken.

Special Populations
Renal Impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min) indicate that Rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Riban is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 mL/min (see **WARNING AND PRECAUTION**).
- For the prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery, when the recommended dose is 10 mg once daily, no dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 mL/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance 30-49 mL/min).
- For reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, when the recommended dose is 20 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min). In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment: the recommended dose is 15 mg once daily.
- For the treatment of DVT or PE, when the recommended dose is 15 mg twice daily for the first 3 weeks followed by 20 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min). In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, the recommended dose is 15 mg once daily based on PK modelling (see **WARNING AND PRECAUTION**). Following completion of 6 – 12 month treatment for DVT or PE, when dose reduction to 10 mg once daily is considered,no dose adjustment is necessary.

Hepatic Impairment
Riban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see **CONTRAINDICATIONS)**.
Elderly Population
No dose adjustment.
Body Weight
No dose adjustment.
Gender
No dose adjustment.
Paediatric Population
The safety and efficacy of Riban in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Riban is not recommended for use in children below 18 years of age.
Patients Undergoing Cardioversion
Riban can be initiated or continued in patients who may require cardioversion.
For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Riban treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure adequate anticoagulation.

Method of administration
For oral use.
Riban 10 mg can be taken with or without food.
Riban 15 & 20 mg are to be taken with food.

CONTRAINDICATIONS
- Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients.
- Clinical significant active bleeding
- Lesion or condition at significant risk of major bleeding such as current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
- Concomitant treatment with any other anticoagulant agent e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, apixaban, dabigatran, etc.) except under the circumstances of switching therapy to or from Rivaroxaban (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**) or when UFH is given at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter.
- Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C.
- Pregnancy and breastfeeding (see **FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION**).
  "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".

SIDE EFFECTS
Frequencies are defined as :
Common (≥ 1/100 to < 1/10)
Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100
Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
Not known : cannot be estimated from the available data.
"Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".

Common	Uncommon	Rare	Not Known
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocythemia (incl. platelet count increased)[A]		
Immune system disorders			
	Allergic reaction, dermatitis allergic		
Nervous system disorders			
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope		
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
	Tachycardia		
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			Pseudoaneurysm formation following percutaneous intervention*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis Haemoptysis			
Gastrointestinal disorders			
Gingiva bleeding, Gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[A], diarrhoea, vomiting[A]	Dry mouth		
Hepatobiliary disorders			
	Hepatic function abnormal	Jaundice	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity[A]	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[B]) Renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)[A]			Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions			
Fever[A], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema[A]	
Investigations			
Increase in transaminases	Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase[A], increased LDH[A],increased lipase[A], increased amylase[A], increased GGT[A]	Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT)	
Injury, poisoning and procedural complications			
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion Wound secretion[A]			

A: observed in prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery.
B: observed in treatment of DVT and PE in which duration of treatment should be based on the underlying disease as very common women < 55 years.
*) These reactions occured in other clinical studies than the phase III studies in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs, patients treated for DVT, or patients treated for the reducing the risk of stroke and systemic embolism.

Description of Selected Adverse Reactions
Due to the pharmacological mode of action, the use of Riban may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see **OVERDOSE**). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinary) and anaemia were seen more frequently during long term Rivaroxaban compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see **Haemorrhagic risk** in **WARNING AND PRECAUTION**). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained swelling, dyspnoea, and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.
Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Riban. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.
Post-Marketing Observations
The following adverse reactions have been reported post-marketing in temporal association with the use of Riban. The frequency of these adverse reactions reported from post-marketing experience cannot be estimated.
Immune system disorders: Angioedema and allergic oedema (In the pooled phase III trials, these events were uncommon ≥1/1,000 to <1/100).
Hepatobiliary disorders: Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury) (In the pooled phase III trials, these events were rare ≥1/10,000 to <1/1,000).
Blood and lymphatic system disorders: Thrombocytopenia (In the pooled phase III trials, these events were uncommon ≥1/1,000 to <1/100).
Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (In the pooled phase III trials, these events were estimated as very rare (<1/10,000)).
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Eosinophilic pneumonia (In the pooled phase III trials, these events were very rare (<1/10,000)).
Renal and urinary disorders: Anticoagulant-related nephropathy (In the pooled phase III trials, the frequency cannot be estimated).
"Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".

WARNINGS AND PRECAUTIONS
Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.
Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation
Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including Riban, in the absence of adequate alternative anticoagulation increases the risk of thrombotic events. If Riban is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**)
Hemorrhagic Risk
As with other anticoagulants, patients taking Riban are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Riban administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.
In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anaemia were seen more frequently during long term Rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate.
Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see **SIDE EFFECT**). This may be done by regular physical examination of the patients, close observation of the surgical wound drainage and periodic measurements of haemoglobin.
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.
Although treatment with Rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, Rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-Factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of Rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery.
"Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Renal Impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min), Rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Riban is to be used with caution in patients with creatinine clearance of 15-29 mL/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 mL/min (see **POSOLOGY AND METHODE OF ADMINISTRATION).**
The Azole anti-mycotic fluconazole, a moderate CYP3A4 inhibitor, has however less effect on Rivaroxaban exposure and can be co-administered (see **DRUG INTERACTION**).
Riban is to be used with caution in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance <50-30 mL/min) concomitantly receiving other medicinal products which increase Riban plasma concentrations (see **DRUG INTERACTION**).
Riban should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products that are potent inhibitors of CYP3A4 (e.g. clarithromycin, telithromycin) as PK modelling shows increased Rivaroxaban concentrations in these patients.
Hepatic Impairment
In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child-Pugh B), Riban plasma levels may be significantly increased which may lead to an increased bleeding risk. Riban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk. Riban may be used with caution in cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) if it is not associated with coagulopathy (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION, CONTRAINDICATION**) "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Interaction with other Medicinal Products
The use of Riban is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase Rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see **DRUG INTERACTION**).
Fluconazole is expected to have less effect on Rivaroxaban exposure and can be co-administered with caution. Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid and platelet aggregation inhibitors, or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (see **DRUG INTERACTION**). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see **DRUG INTERACTION**). "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Other Hemorrhagic Risk Factors
As with other antithrombotics, Rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as :
- Congenital or acquired bleeding disorders
- Uncontrolled severe arterial hypertension
- Active ulcerative gastrointestinal disease
- Recent gastrointestinal ulcerations
- Vascular retinopathy
- Recent intracranial or intracerebral haemorrhage
- Intraspinal or intracerebral vascular abnormalities
- Recent brain, spinal or ophthalmological surgery
- Bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

Bleeding during antithrombotic treatment may unmask underlying yet unknown malignancy, in particular in the gastrointestinal or genitourinary tract. Patients with malignant disease may simultaneously be at higher risk of bleeding and thrombosis. The individual benefit of antithrombotic treatment should be weighed against risk for bleeding in patients with active cancer dependent on tumor location, antineoplastic therapy and stage of disease.
For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered.
There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with Rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated Rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-Factor Xa tests "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto"
Patients with Prosthetic Valves
Riban is not recommended for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR) based on data from a randomized controlled clinical study comparing a Rivaroxaban-regimen to an antiplatelet regimen.
The safety and efficacy of Riban have not been studied in patients with other prosthetic heart valves or other valve procedures; therefore, there are no data to support that Riban provides adequate anticoagulation in those patient populations. "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto"
Patients with Antiphospholipid Syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including Rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.
Hip Fracture Surgery
Riban has not been studied in interventional clinical trials in patients undergoing hip fracture surgery to evaluate efficacy and safety. "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy
Riban is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Riban have not been established in these clinical situations "Clinical studies conducted usinng the innovator product Xarelto".
Dosing Recomendations Before and After Invasive Procedures and Surgical Intervention
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Riban should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.
Riban should be restarted a as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established.
Spinal/Epidural Anaesthesia or Puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the postoperative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment are necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of 15 mg and 20 mg Rivaroxaban in these situations.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of Rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of Rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of Rivaroxaban is estimated to be low. However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.
For the removal of an epidural catheter and based on the general PK characteristics at least 2x half-life, i.e. at least 18 hours in young patients and 26 hours in elderly patients should elapse after the last administration of Rivaroxaban. Following removal of the catheter, at least 6 hours should elapse before the next Rivaroxaban dose is administered. If traumatic puncture occurs the administration of Rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.
Interaction with CYP3A4 Inducers
The concomitant use of Riban with strong CYP3A4 inducers (e.g.rifampicin, phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital or St.John's Wort) may lead to reduced Riban plasma concentrations. Strong CYP3A4 inducers should be co-administered with caution (see **DRUG INTERACTIONS**).
Elderly Population
Increasing age may increase haemorrhagic risk.
Dermatological Reactions
Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidemal Necrolysis, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of Riban (see **SIDE EFFECT**). Patients appear to be at the highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occuring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.
Information about Excipients
Riban contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product. "Cilincal studies conducted using the innovator product Xarelto"

FERTILITY, PREGNANCY, AND LACTATION
Pregnancy
Safety and efficacy of Riban have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that Rivaroxaban passes the placenta, Riban is contraindicated during pregnancy (see **CONTRAINDICATIONS**).
Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with Rivaroxaban "Clinical studies conducted using the innovator produuct Xarelto".
Lactation
Safety and efficacy of Riban have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that Rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Rivaroxaban is contraindicated during breast feeding (see **CONTRAINDICATIONS**). A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from therapy "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Fertility
No specific studies with Rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study in male and female fertility in rats no effects were seen "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".

OVERDOSE
Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg Rivaroxaban or above.
A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of Rivaroxaban is not available.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of Rivaroxaban overdose may be considered.
Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving Rivaroxaban, the next Rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate.
Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours. Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving Rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of Rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in individuals receiving Rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving Rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding Rivaroxaban is not expected to be dialysable. "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".

DRUG INTERACTIONS
CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of Rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean Rivaroxaban AUC and a 1.7 fold/ 1.6 fold increase in mean Rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Rivaroxaban is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).
Active substances strongly inhibiting only one of the Rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase Rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5-fold increase in mean Rivaroxaban AUC and a 1.4-fold increase in C_{max}. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3-fold increase in mean Rivaroxaban AUC and C_{max}. This increase is not considered clinically relevant. The intercation with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
Fluconazole (400 mg once daily), considered a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4-fold increase in mean Rivaroxaban AUC and a 1.3-fold increase in mean C_{max}. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with Rivaroxaban should be avoided. "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with Rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of Rivaroxaban. Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).
NSAIDs/Platelet Aggregations Inhibitors
No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of Rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response. No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when Rivaroxaban was coadministered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with Rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these Medicinal products typically increase the bleeding risk (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**) "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants, the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitantly used in the Rivaroxaban clinical programme, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups. "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to Rivaroxaban (20 mg) or from Rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive. If it is desired to test the pharmacodynamic effects of Rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of Rivaroxaban. If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of Rivaroxaban (24 hours after the previous intake of Rivaroxaban) as this test is minimally affected by Rivaroxaban at this time point. No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and Rivaroxaban "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
CYP3A4 Inducers
Co-administration of Rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50 % decrease in mean Rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of Rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced Rivaroxaban plasma concentrations. Strong CYP3A4 inducers should be co-administered with caution "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto".
Other Concomitant Therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamics interactions were observed when Rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.
For Riban 10 mg, no clinically relevant interaction with food was observed (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATON**) "Clinical studies conducted using the innovator product Xarelto"
Laboratory Parameters
Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of Rivaroxaban.

STORAGE
Store at temperature below 30°C, protect from light.
Keep out of the reach of children.

PRESENTATION AND REGISTRATION NUMBER
Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 10, Reg. No. DKL2533318917C1
Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 15, Reg. No. DKL2533318917B1
Box, 3 blisters @ 10 film coated tablets RIBAN 20, Reg. No. DKL2533318917A1

For reporting Side Effects and Product Complaints, please contact:
PT. Mersifarma Pharmacovigilance Team
Email : farmakovigilans@mersifarma.com
Telephone : 0818-8287-0825

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufactured by :
mersi
PT. Mersifarma TM
Sukabumi-Indonesia

0000-000000-00

IIN00401

210

610

RIBAN®
Rivaroxaban
Tablet salut selaput

PERINGATAN: (A) PENGHENTIAN DINI RIBAN MENINGKATKAN RISIKO KEJADIAN TROMBOTIK, (B) HEMATOMA SPINAL/EPIDURAL

A. PENGHENTIAN DINI RIBAN MENINGKATKAN RISIKO KEJADIAN TROMBOTIK
Penghentian dini obat antikoagulan oral apa pun, termasuk RIBAN, meningkatkan risiko terjadinya kejadian trombotik. Apabila terapi antikoagulasi dengan RIBAN dihentikan karena alasan selain perdarahan patologis atau telah selesainya suatu rangkaian terapi, perlu dipertimbangkan pemberian antikoagulan lain sebagai pengganti (lihat POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN, dan PERINGATAN DAN PERHATIAN).

B. HEMATOMA SPINAL/EPIDURAL
Hematoma epidural atau spinal telah dilaporkan terjadi pada pasien yang mendapatkan RIBAN dan menjalani anestesi neuraksial atau tindakan pungsi spinal. Kondisi ini dapat menyebabkan kelumpuhan jangka panjang atau permanen. Risiko tersebut perlu dipertimbangkan saat merencanakan tindakan spinal pada pasien. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hematoma epidural atau spinal pada pasien tersebut meliputi:
- **penggunaan kateter epidural yang menetap**
- **penggunaan bersamaan obat lain yang memengaruhi hemostasis, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS/NSAID), penghambat agregasi trombosit, dan antikoagulan lain**
- **riwayat pungsi epidural atau spinal yang traumatik atau berulang**
- **riwayat kelainan bentuk tulang belakang atau pembedahan tulang belakang**
- **waktu optimal antara pemberian RIBAN dan tindakan neuraksial belum diketahui (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN, dan EFEK SAMPING).**

Pasien harus dipantau secara ketat terhadap tanda dan gejala gangguan neurologis. Apabila ditemukan adanya gangguan neurologis, diperlukan penanganan segera (lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN).
Pertimbangkan secara cermat manfaat dan risiko sebelum melakukan intervensi neuraksial pada pasien yang sedang atau akan mendapatkan terapi antikoagulan untuk tromboprofilaksis (PERINGATAN DAN PERHATIAN).

PEMERIAN OBAT
RIBAN 10
Tablet cembung salut selaput warna merah muda, diameter 5.7 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.
RIBAN 15
Tablet cembung salut selaput warna merah bata muda, diameter 6.0 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah polos.
RIBAN 20
Tablet cembung salut selaput warna merah bata, diameter 6.3 mm, penandaan atas mf dan penandaan bawah polos.

KOMPOSISI
Tiap tablet salut selaput RIBAN 10 mengandung Rivaroxaban................ 10 mg
Tiap tablet salut selaput RIBAN 15 mengandung Rivaroxaban................ 15 mg
Tiap tablet salut selaput RIBAN 20 mengandung Rivaroxaban................ 20 mg

ZAT TAMBAHAN
RIBAN 10
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.
RIBAN 15
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.
RIBAN 20
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Bahan penyalut (Glyceryl mono-dicaprylate, Macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer, Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Eurocert brown HT, FD&C red no.40 lake), Purified water.

CARA KERJA OBAT
Riban adalah inhibitor faktor Xa langsung yang sangat selektif dengan bioavailabilitas oral. Penghambatan faktor Xa mengganggu jalur darah intrinsik dan ekstrinsik kaskade koagulasi darah, sehingga menghambat pembentukan trombin dan perkembangan trombus. Rivaroxaban tidak menghambat trombin (Faktor Aktif II) dan tidak ada efek pada platelet yang telah ditunjukkan.

FARMAKOKINETIK
Hasil – Parameter farmakokinetik utama dari rasio antara obat uji Rivaroxaban (BN: TF 23182) dan obat pembanding Xarelto® (BN: BXJUGT1) adalah sebagai berikut:

Parameter	T	R
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	3,557.69 (880.88)	3,210.94 (740.89)
C_{max} (ng/mL)	469.81 (116.80)	423.96 (98.49)
AUC_{0-Inf} (ng.h/mL)	3,634.68 (899.96)	3,288.70 (761.17)
T_{max} (h)	4.00 (2.00-6.00)	3.50 (1.00-6.00)
$T_{1/2}$ (h)	9.23 (3.83)	9.53 (3.65)

Tingkat bioekuivalensi berdasarkan luas absorpsi telah dibuktikan untuk kedua sediaan melalui penilaian rerata geometrik serta analisis statistik Interval Kepercayaan (*Confidence Interval*, CI) 90% dengan α = 5,00%.

INDIKASI
- Pencegahan tromboemboli vena (VTE) pada pasien dewasa yang menjalani operasi pinggul atau lutut.
- Mengurangi risiko stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan fibrilasi atrium nonvalvular:
  - memiliki riwayat stroke atau TIA sebelumnya.
  - memiliki skor $CHADS_2 \geq 2$.
- Mengobati *Deep Vein Thrombosis* (DVT), dengan lama pengobatan ditentukan berdasarkan penyakit yang mendasarinya.
- Mengobati pasien emboli paru (PE) yang secara hemodinamik stabil, yang harus dikonfirmasi dengan melalui pemeriksaan CT spiral.

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN
Posologi
Untuk pencegahan tromboemboli vena (VTE) pada pasien dewasa yang menjalani operasi penggantian sendi panggul atau lutut secara elektif
Dosis yang direkomendasikan adalah 10 mg Riban yang diminum secara oral sekali sehari. Dosis awal sebaiknya diberikan 6 hingga 10 jam setelah operasi, dengan syarat hemostasis telah tercapai.
Durasi pengobatan ditentukan berdasarkan risiko individual pasien terhadap tromboemboli vena yang dipengaruhi oleh jenis pembedahan ortopedi.
- Untuk pasien yang menjalani operasi besar pada sendi panggul, durasi pengobatan yang dianjurkan adalah 5 minggu.
- Untuk pasien yang menjalani operasi besar pada sendi lutut, durasi pengobatan yang dianjurkan adalah 2 minggu.

Dosis Terlewat
- Jika dosis terlewat, pasien harus segera mengonsumsi Riban, kemudian melanjutkan konsumsi harian seperti biasa pada hari berikutnya.

Untuk Mengurangi Risiko Stroke dan Emboli Sistemik pada Pasien dengan Fibrilasi Atrium Nonvalvular
- Dengan riwayat stroke atau TIA sebelumnya
- Dengan skor $CHADS_2 \geq 2$

Dosis yang direkomendasikan adalah 20 mg sekali sehari, yang juga merupakan dosis maksimum yang direkomendasikan.
Terapi dengan Riban sebaiknya dilanjutkan dalam jangka panjang selama manfaat penurunan risiko stroke dan emboli sistemik lebih besar dibandingkan risiko perdarahan (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).
Jika dosis terlewat, pasien harus segera mengonsumsi Riban, lalu melanjutkan konsumsi harian sesuai jadwal. Dosis tidak boleh digandakan pada hari yang sama untuk menggantikan dosis yang terlewat.
Untuk pengobatan Trombosis Vena Dalam (*Deep Vein Thrombosis*/DVT) di mana lama pengobatan harus disesuaikan dengan penyakit yang mendasari, serta pengobatan pasien dengan emboli paru (*Pulmonary Embolism*/PE) yang stabil secara hemodinamik, dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan awal DVT atau PE akut adalah 15 mg dua kali sehari selama tiga minggu pertama, kemudian dilanjutkan dengan 20 mg sekali sehari untuk terapi lanjutan, sebagaimana tercantum pada tabel di bawah ini.
Setelah menyelesaikan terapi selama enam hingga dua belas bulan, berdasarkan evaluasi risiko kekambuhan DVT atau PE dibandingkan risiko perdarahan, pengurangan dosis menjadi 10 mg Riban sekali sehari dapat dipertimbangkan.

	Periode Waktu	Jadwal Pemberian Dosis	Total Dosis
Untuk Pengobatan Trombosis Vena Dalam (DVT) durasi pengobatan harus disesuaikan dengan penyakit yang mendasarinya, dan untuk pengobatan pasien dengan Emboli Paru (PE) yang hemodinamiknya stabil.	Hari 1-21	15 mg dua kali sehari	30 mg
	Hari ke-22 dan seterusnya	20 mg satu kali sehari	20 mg
	Setelah menyelesaikan pengobatan selama 6–12 bulan untuk DVT atau PE	10 mg satu kali sehari	10 mg

Durasi terapi harus ditetapkan secara individual setelah evaluasi menyeluruh antara manfaat pengobatan dan risiko perdarahan (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**). Terapi jangka pendek (minimal 3 bulan) diberikan berdasarkan faktor risiko sementara (misalnya pembedahan baru-baru ini, trauma, atau imobilisasi), sedangkan durasi terapi yang lebih lama diberikan berdasarkan faktor risiko permanen atau pada kasus DVT atau PE idiopatik.
Jika dosis terlewat selama fase pengobatan 15 mg dua kali sehari (hari 1 - 21), pasien harus segera mengonsumsi Riban agar total konsumsi harian tetap 30 mg. Dua tablet 15 mg boleh dikonsumsi sekaligus. Keesokan harinya, lanjutkan dengan dosis normal 15 mg dua kali sehari.
Jika dosis terlewat selama fase pengobatan sekali sehari (hari 22 dan seterusnya), konsumsi Riban segera, lalu lanjutkan dosis berikutnya seperti biasa pada hari berikutnya. Dosis tidak boleh digandakan dalam satu hari untuk mengganti dosis yang terlewat.
Konversi Terapi dari Antagonis Vitamin K (VKA) ke Riban
Bagi pasien yang akan diobati untuk mengurangi resiko stroke dan embolisme sistemik, pengobatan VKA harus dihentikan dan pengobatan Riban harus dimulai ketika nilai INR ≤ 3,0. Bagi pasien yang diobati untuk DVT atau PE, pengobatan VKA harus dihentikan dan pengobatan Riban harus dimulai ketika INR ≤ 2,5. Saat mengalihkan pasien dari VKA ke Riban, nilai INR akan menunjukkan peningkatan secara tidak akurat setelah penggunaan Riban. INR tidak valid untuk mengukur aktivitas antikoagulan Riban, dan oleh karena itu tidak boleh digunakan (lihat **INTERAKSI OBAT**).
Konversi dari Riban ke Antagonis Vitamin K (VKA)
Terdapat potensi terjadinya antikoagulasi yang tidak adekuat selama masa transisi dari Riban ke antagonis vitamin K (VKA). Antikoagulasi yang adekuat dan berkelanjutan harus dipastikan selama peralihan ke antikoagulan alternatif. Perlu diperhatikan bahwa Riban dapat berkontribusi terhadap peningkatan nilai INR.
Pada pasien yang dialihkan dari Riban ke VKA, VKA harus diberikan secara bersamaan hingga nilai INR mencapai ≥ 2,0. Selama dua hari pertama periode konversi, dosis awal standar VKA harus digunakan, kemudian dilanjutkan dengan penyesuaian dosis VKA berdasarkan hasil pemeriksaan INR. Selama pasien menerima Riban dan VKA secara bersamaan, pemeriksaan INR tidak boleh dilakukan lebih awal dari 24 jam setelah dosis sebelumnya, namun harus dilakukan sebelum dosis Riban berikutnya. Setelah Riban dihentikan, pemeriksaan INR dapat dilakukan secara andal setidaknya 24 jam setelah dosis terakhir (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).
Konversi dari Antikoagulan Parenteral ke Riban
Untuk pasien yang saat ini menerima antikoagulan parenteral, Riban harus dimulai 0 hingga 2 jam sebelum jadwal pemberian dosis berikutnya dari obat parenteral (misalnya LMWH), atau pada saat penghentian antikoagulan parenteral yang diberikan secara kontinu (misalnya heparin tidak terfraksinasi intravena).
Konversi dari Riban ke Antikoagulan Parenteral
Dosis pertama antikoagulan parenteral harus diberikan pada waktu dosis Riban berikutnya seharusnya diberikan.

Populasi Khusus
Gangguan Ginjal
Data klinis terbatas pada pasien dengan gangguan ginjal berat (klirens kreatinin 15–29 mL/menit) menunjukkan bahwa konsentrasi plasma Rivaroxaban meningkat secara signifikan. Oleh karena itu, Riban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien tersebut. Penggunaan tidak dianjurkan pada pasien dengan klirens kreatinin < 15 mL/menit (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).
- Untuk pencegahan tromboemboli vena (VTE) pada pasien dewasa yang menjalani pembedahan penggantian panggul atau lutut elektif, dengan dosis yang dianjurkan 10 mg sekali sehari, tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal ringan (klirens kreatinin 50–80 mL/menit) maupun gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin 30–49 mL/menit).
- Untuk mengurangi risiko stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan fibrilasi atrium nonvalvular, dengan dosis yang dianjurkan 20 mg sekali sehari, tidak diperlukan penyesuaian dosis dari dosis yang direkomendasikan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan (klirens kreatinin 50–80 mL/menit). Pada pasien dengan gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin 30–49 mL/menit) atau berat (klirens kreatinin 15–29 mL/menit), dosis yang dianjurkan adalah 15 mg sekali sehari.
- Untuk pengobatan DVT atau PE, dengan dosis yang dianjurkan 15 mg dua kali sehari selama 3 minggu pertama, diikuti dengan 20 mg sekali sehari, tidak diperlukan penyesuaian dosis dari dosis yang direkomendasikan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan (klirens kreatinin 50–80 mL/menit). Pada pasien dengan gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin 30–49 mL/menit) atau berat (klirens kreatinin 15–29 mL/menit): pasien harus diobati dengan 15 mg dua kali sehari selama 3 minggu pertama. Selanjutnya, dosis yang dianjurkan adalah 15 mg sekali sehari berdasarkan pemodelan farmakokinetik (PK) (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**). Setelah menyelesaikan terapi DVT atau PE selama 6–12 bulan, apabila dipertimbangkan penurunan dosis menjadi 10 mg sekali sehari, tidak diperlukan penyesuaian dosis.

Gangguan Fungsi Hati
Riban dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang disertai koagulopati dan risiko perdarahan yang signifikan secara klinis, termasuk pasien sirosis dengan klasifikasi Child-Pugh B dan C (lihat bagian **KONTRAINDIKASI**).
Populasi Lanjut Usia
Tidak diperlukan penyesuaian dosis.
Berat Badan
Tidak diperlukan penyesuaian dosis.
Jenis Kelamin
Tidak diperlukan penyesuaian dosis.
Populasi Pediatrik
Keamanan dan efektivitas Riban pada anak-anak usia 0 hingga 18 tahun belum ditetapkan. Tidak tersedia data. Oleh karena itu, Riban tidak direkomendasikan untuk digunakan pada anak-anak di bawah usia 18 tahun.
Pasien yang Menjalani Kardioversi
Riban dapat dimulai atau dilanjutkan pada pasien yang mungkin memerlukan kardioversi.
Untuk kardioversi yang dipandu dengan *Transesophageal Echocardiogram* (TEE) pada pasien yang sebelumnya belum mendapatkan pengobatan antikoagulan, pengobatan dengan Riban harus dimulai setidaknya 4 jam sebelum kardioversi untuk memastikan antikoagulasi yang memadai.
Cara Pemberian
Untuk penggunaan oral.
Riban 10 mg dapat diminum dengan atau tanpa makanan.
Riban 15 mg dan 20 mg harus diminum bersama makanan.

KONTRAINDIKASI
- Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap salah satu eksipien.
- Perdarahan aktif yang signifikan secara klinis.
- Lesi atau kondisi dengan risiko tinggi terjadinya perdarahan mayor, seperti ulserasi gastrointestinal yang sedang berlangsung atau baru terjadi, adanya neoplasma ganas dengan risiko perdarahan tinggi, cedera otak atau tulang belakang yang baru terjadi, pembedahan otak, tulang belakang, atau oftalmik yang baru dilakukan, perdarahan intrakranial yang baru terjadi, varises esofagus yang diketahui atau dicurigai, malformasi arteriovena, aneurisma vaskular, atau kelainan vaskular intraspinal atau intraserebral mayor.
- Pengobatan bersamaan dengan antikoagulan lain, misalnya heparin tidak terfraksinasi (UFH), heparin berat molekul rendah (enoksaparin, dalteparin, dan lain-lain), turunan heparin (fondaparinuks, dan lain-lain), antikoagulan oral (warfarin, apiksaban, dabigatran, dan lain-lain), kecuali dalam keadaan peralihan terapi ke atau dari Rivaroxaban (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**) atau bila UFH diberikan pada dosis yang diperlukan untuk mempertahankan patensi kateter vena sentral atau arteri.
- Penyakit hati yang disertai koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis, termasuk pasien sirosis dengan klasifikasi Child-Pugh B dan C.
- Kehamilan dan menyusui (lihat bagian **KESUBURAN, KEHAMILAN, DAN LAKTASI**).

"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

EFEK SAMPING
Frekuensi didefinisikan sebagai berikut:
Umum (≥ 1/100 hingga < 1/10)
Tidak umum (≥ 1/1.000 hingga < 1/100)
Jarang (≥ 1/10.000 hingga < 1/1.000)
Tidak diketahui: tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia.
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

Umum	Tidak Umum	Jarang	Tidak Diketahui
Gangguan sistem darah dan limfatik			
Anemia (termasuk laboratorium masing-masing parameter)	Trombositemia (termasuk jumlah trombosit meningkat)		
Gangguan sistem imun			
	Reaksi alergi, alergi dermatitis		
Gangguan sistem saraf			
Pusing, sakit kepala	Perdarahan otak dan intrakranial, sinkop		
Gangguan mata			
Pendarahan mata (termasuk pendarahan konjungtiva)			
Gangguan jantung			
	Takikardia		
Gangguan vaskular			
Hipotensi, hematoma			Pembentukan pseudoneurisma setelah intervensi perkutan*
Gangguan pernafasan, toraks dan mediastinum			
Epistaksis Hemoptisis			
Gangguan gastrointestinal			
Perdarahan gingiva, pendarahan saluran cerna (termasuk pendarahan rektal), nyeri gastrointestinal dan perut, pencernaan yang terganggu[A], mual, konstipasi, diare, muntah[A]	Mulut kering		
Gangguan hepatobilier			
	Fungsi hati tidak normal	Penyakit kuning	
Kelainan kulit dan jaringan subkutan			
Pruritus (termasuk kasus pruritus umum yang jarang terjadi), ruam, ekimosis, perdarahan kulit dan subkutan	Urticaria		
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan penghubung			
Nyeri pada ekstremitas[A]	Hemarthrosis	Perdarahan otot	Sindrom kompartemen akibat perdarahan
Gangguan ginjal dan saluran kemih			
Perdarahan saluran urogenital (termasuk hematuria dan menoragia[B]) Gangguan ginjal (termasuk kreatinin darah meningkat, ureum darah meningkat)[A]			Gagal ginjal/gagal ginjal akut sekunder akibat perdarahan yang cukup menyebabkan hipoperfusi
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian			
Demam[A], edema perifer, penurunan kekuatan umum dan energi (termasuk kelelahan dan asthenia)	Merasa tidak enak badan (termasuk malaise)	Edema lokal[A]	
Investigasi			
Peningkatan transaminase	Peningkatan bilirubin, peningkatan basa darah fosfatase[A], peningkatan LDH[A], peningkatan lipase[A], peningkatan amilase[A], peningkatan GGT[A]	Bilirubin terkonjugasi meningkat (dengan atau tanpa peningkatan ALT secara bersamaan)	
Cedera, keracunan dan komplikasi prosedural			
Perdarahan pasca prosedur (termasuk pasca operasi anemia, dan pendarahan luka), memar Sekresi luka[A]			

A: diamati pada pencegahan tromboemboli vena (VTE) pada pasien dewasa yang menjalani pembedahan penggantian panggul atau lutut elektif.
B: diamati pada pengobatan DVT dan PE, di mana durasi pengobatan harus didasarkan pada penyakit yang mendasari; kejadian sangat umum pada wanita < 55 tahun.
*) Reaksi-reaksi ini terjadi pada studi klinis lain selain studi fase III pada pasien yang menjalani pembedahan ortopedi mayor ekstremitas bawah, pasien yang diobati untuk DVT, atau pasien yang diobati untuk mengurangi risiko stroke dan emboli sistemik.
Deskripsi Reaksi Merugikan Tertentu
Berdasarkan mekanisme kerja farmakologinya, penggunaan Riban dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan tersembunyi *(Occult Bleeding)* maupun perdarahan nyata dari jaringan atau organ mana pun, yang dapat mengakibatkan anemia pascaperdarahan. Tanda, gejala, dan tingkat keparahan (termasuk hasil fatal) bervariasi tergantung pada lokasi serta derajat atau luasnya perdarahan dan/atau anemia (lihat bagian **OVERDOSIS**).

Dalam studi klinis, perdarahan mukosa (yaitu epistaksis, gingiva, gastrointestinal, genitourinaria) serta anemia lebih sering dijumpai selama pengobatan Rivaroxaban jangka panjang dibandingkan dengan pengobatan VKA. Oleh karena itu, selain pemantauan klinis yang memadai, pemeriksaan laboratorium hemoglobin/hematokrit dapat bermanfaat untuk mendeteksi pendarahan tersembunyi (*Occult Bleeding*), sesuai dengan penilaian yang tepat.
Risiko perdarahan dapat meningkat pada kelompok pasien tertentu, misalnya pasien dengan hipertensi arteri berat yang tidak terkontrol dan/atau pasien yang menerima pengobatan bersamaan yang memengaruhi hemostasis (lihat bagian **Resiko Pendarahan** pada **PERINGATAN DAN PERHATIAN)**. Perdarahan menstruasi dapat menjadi lebih berat dan/atau berkepanjangan.
Komplikasi perdarahan dapat muncul dengan gejala seperti kelemahan, pucat, pusing, sakit kepala, atau pembengkakan yang tidak dapat dijelaskan, dispnea, serta syok yang tidak diketahui penyebabnya. Pada beberapa kasus, sebagai akibat anemia, telah diamati gejala iskemia jantung seperti nyeri dada atau angina pektoris.
Komplikasi yang telah diketahui sebagai perdarahan berat, seperti sindrom kompartemen dan gagal ginjal akibat hipoperfusi, telah dilaporkan pada penggunaan Rivaroxaban. Oleh karena itu, kemungkinan terjadinya perdarahan harus dipertimbangkan dalam evaluasi kondisi setiap pasien yang menerima terapi antikoagulan.
Pengamatan Pasca-Pemasaran
Reaksi merugikan berikut telah dilaporkan pada fase pascapemasaran dalam kaitannya dengan penggunaan Riban. Frekuensi reaksi merugikan ini berdasarkan pengalaman pascapemasaran tidak dapat diperkirakan.
Gangguan sistem imun: Angioedema dan edema alergi (dalam uji fase III gabungan, kejadian ini tergolong tidak umum, ≥1/1.000 hingga <1/100).
Gangguan hepatobilier: Kolestasis, hepatitis (termasuk cedera hepatosit) (dalam uji fase III gabungan, kejadian ini tergolong jarang, ≥1/10.000 hingga <1/1.000).
Gangguan darah dan sistem limfatik: Trombositopenia (dalam uji fase III gabungan, kejadian ini tergolong tidak umum, ≥1/1.000 hingga <1/100).
Gangguan kulit dan jaringan subkutan: Sindrom Stevens–Johnson/Nekrolisis Epidermal Toksik (dalam uji fase III gabungan, kejadian ini diperkirakan sangat jarang, <1/10.000).
Gangguan pernapasan, toraks, dan mediastinum: Pneumonia eosinofilik (dalam uji fase III gabungan, kejadian ini sangat jarang, <1/10.000).
Gangguan ginjal dan saluran kemih: Nefropati terkait antikoagulan (dalam uji fase III gabungan, frekuensi kejadian tidak dapat diperkirakan).
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

PERINGATAN DAN PERHATIAN
Pemantauan klinis sesuai dengan praktik terapi antikoagulan dianjurkan selama seluruh periode pengobatan.
Peningkatan Risiko Kejadian Trombotik setelah Penghentian Dini
Penghentian dini terhadap antikoagulan oral apa pun, termasuk Riban, tanpa adanya terapi antikoagulan alternatif yang memadai akan meningkatkan risiko terjadinya kejadian trombotik. Apabila Riban dihentikan karena alasan selain perdarahan patologis atau telah selesainya suatu rangkaian pengobatan, perlu dipertimbangkan pemberian antikoagulan lain sebagai terapi pengganti (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**).
Risiko Perdarahan
Seperti halnya antikoagulan lainnya, pasien yang menerima Riban harus dipantau secara cermat terhadap tanda dan gejala perdarahan. Penggunaan Riban dianjurkan dengan kehati-hatian pada kondisi yang meningkatkan risiko pendarahan. Pemberian Riban harus dihentikan apabila terjadi perdarahan berat.
Dalam studi klinis, perdarahan mukosa (yaitu epistaksis, *gingiva*, gastrointestinal, genitourinaria) serta anemia lebih sering ditemukan selama pengobatan Rivaroxaban jangka panjang dibandingkan dengan pengobatan antagonis vitamin K (VKA). Oleh karena itu, selain pemantauan klinis yang memadai, pemeriksaan laboratorium untuk mengukur hemoglobin/hematokrit dapat bermanfaat untuk mendeteksi perdarahan tersembunyi (*Occult bleeding*), sesuai dengan pertimbangan klinis.
Beberapa kelompok pasien, seperti yang dijelaskan di bawah ini, memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi. Pasien-pasien ini harus dipantau secara ketat terhadap tanda dan gejala komplikasi perdarahan serta anemia setelah inisiasi terapi (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Pemantauan dapat dilakukan melalui pemeriksaan fisik secara berkala, observasi ketat terhadap drainase luka pembedahan, serta pengukuran kadar hemoglobin secara periodik. Setiap penurunan kadar hemoglobin atau tekanan darah yang tidak dapat dijelaskan harus segera diinvestigasi untuk mencari sumber perdarahan.
Meskipun terapi dengan Rivaroxaban tidak memerlukan pemantauan secara rutin, pengukuran kadar Rivaroxaban dengan menggunakan uji anti-Faktor Xa kuantitatif terkalibrasi dapat bermanfaat pada situasi tertentu, di mana informasi mengenai paparan Rivaroxaban dapat membantu pengambilan keputusan klinis, misalnya pada kasus overdosis atau pembedahan darurat.
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Gangguan Ginjal
Pada pasien dengan gangguan ginjal berat (klirens kreatinin < 30 mL/menit), kadar plasma Rivaroxaban dapat meningkat secara signifikan (rata-rata 1,6 kali lipat), yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Riban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan klirens kreatinin 15–29 mL/menit. Penggunaan tidak dianjurkan pada pasien dengan klirens kreatinin < 15 mL/menit (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN)**.
Antimikotik golongan azol (contohnya : Flukonazol), yang merupakan inhibitor CYP3A4 sedang, memiliki pengaruh yang lebih kecil terhadap paparan Rivaroxaban dan dapat diberikan bersamaan (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).
Riban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin <50-30mL/menit) yang menerima secara bersamaan obat lain yang dapat meningkatkan konsentrasi Riban dalam plasma (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).
Riban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal yang menerima secara bersamaan obat-obatan lain yang merupakan inhibitor kuat CYP3A4 (misalnya klaritromisin, telitromisin), karena pemodelan farmakokinetik (PK) menunjukkan peningkatan konsentrasi Rivaroxaban pada pasien-pasien tersebut.
Gangguan Hati
Pada pasien sirosis dengan gangguan hati sedang (diklasifikasikan sebagai Child-Pugh B), kadar plasma Riban dapat meningkat secara signifikan, yang dapat meningkatkan risiko perdarahan. Riban dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang disertai koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis.
Riban dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien sirosis dengan gangguan hati sedang (Child-Pugh B) apabila tidak disertai koagulopati (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN,** dan **KONTRAINDIKASI).**
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Interaksi dengan Obat Lain
Penggunaan Riban tidak dianjurkan pada pasien yang menerima pengobatan sistemik bersamaan dengan antimikotik golongan azol (seperti ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, dan posakonazol) atau inhibitor protease HIV (misalnya ritonavir). Zat aktif tersebut merupakan inhibitor kuat baik CYP3A4 maupun P-gp, sehingga dapat meningkatkan konsentrasi plasma Rivaroxaban hingga tingkat yang relevan secara klinis (rata-rata 2,6 kali lipat), yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).
Flukonazol diperkirakan memiliki pengaruh yang lebih kecil terhadap paparan Rivaroxaban dan dapat diberikan secara bersamaan dengan kehati-hatian. Perlu kehati-hatian apabila pasien menerima terapi bersamaan dengan obat-obatan yang memengaruhi hemostasis, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*/NSAIDs), asam asetilsalisilat, dan inhibitor agregasi trombosit atau selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), dan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs) (lihat bagian **INTERAKSI OBAT**).
Pada pasien dengan risiko penyakit gastrointestinal ulseratif, dapat dipertimbangkan pemberian terapi profilaksis yang sesuai (lihat **INTERAKSI OBAT**). "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Faktor Risiko Perdarahan Lain
Seperti halnya antitrombotik lainnya, Rivaroxaban tidak dianjurkan pada pasien dengan peningkatan risiko perdarahan, seperti:
- Gangguan perdarahan kongenital atau didapat.
- Hipertensi arteri berat yang tidak terkontrol.
- Penyakit gastrointestinal ulseratif aktif.
- *Ulcerative gastrointestinal* yang baru terjadi
- Retinopati vaskular.
- Perdarahan intrakranial atau intraserebral yang baru terjadi.
- Kelainan vaskular intraspinal atau intraserebral.
- Pembedahan otak, tulang belakang, atau oftalmologis yang baru dilakukan.
- Bronkiektasis atau riwayat perdarahan paru.

Perdarahan selama terapi antitrombotik dapat mengungkap adanya kanker yang mendasari namun belum diketahui, khususnya pada saluran gastrointestinal atau genitourinaria. Pasien dengan penyakit kanker dapat secara bersamaan memiliki risiko perdarahan dan trombosis yang lebih tinggi. Manfaat individual terapi antitrombotik harus dipertimbangkan terhadap risiko perdarahan pada pasien dengan kanker aktif, bergantung pada lokasi tumor, terapi antineoplastik, dan stadium penyakit. Pada pasien dengan risiko penyakit gastrointestinal ulseratif, dapat dipertimbangkan pemberian terapi profilaksis yang sesuai. Tidak diperlukan pemantauan parameter koagulasi secara rutin selama pengobatan dengan Rivaroxaban dalam praktik klinis. Namun, apabila diindikasikan secara klinis, kadar Rivaroxaban dapat diukur menggunakan uji anti-Faktor Xa kuantitatif terkalibrasi. "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Pasien dengan Katup Prostetik
Riban tidak dianjurkan untuk tromboprofilaksis pada pasien yang baru menjalani penggantian katup aorta transkateter (*Transcatheter Aortic Valve Replacement*/TAVR), berdasarkan data dari studi klinis terkontrol secara acak yang membandingkan regimen Riban dengan regimen antiplatelet.
Keamanan dan efektivitas Riban belum diteliti pada pasien dengan katup jantung prostetik lainnya atau prosedur katup lainnya; oleh karena itu, tidak tersedia data yang mendukung bahwa Riban memberikan antikoagulasi yang adekuat pada populasi pasien tersebut. Hal ini berdasarkan, "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Pasien dengan Sindrom Antifosfolipid
Antikoagulan oral kerja langsung (*Direct Acting Oral Anticoagulants*/DOAC), termasuk Rivaroxaban, tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat trombosis yang didiagnosis menderita sindrom antifosfolipid. Khususnya pada pasien yang triple positif (untuk lupus antikoagulan, antibodi antikardiolipin, dan antibodi anti-beta 2-glikoprotein I), terapi dengan DOAC dapat dikaitkan dengan peningkatan angka kejadian trombotik berulang dibandingkan dengan terapi antagonis vitamin K.
Pembedahan Fraktur Panggul
Riban belum diteliti dalam studi klinis intervensional pada pasien yang menjalani pembedahan fraktur panggul untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanannya. "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Pasien dengan Emboli Paru (PE) Tidak Stabil secara Hemodinamik atau Memerlukan Trombolisis atau Embolectomi Paru
Riban tidak dianjurkan sebagai alternatif heparin tidak terfraksinasi pada pasien dengan emboli paru yang tidak stabil secara hemodinamik atau yang memerlukan trombolisis atau embolectomi paru, karena keamanan dan efektivitas Riban belum ditetapkan pada kondisi klinis tersebut. "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Rekomendasi Dosis sebelum dan sesudah Prosedur Invasif dan Tindakan Bedah
Apabila diperlukan prosedur invasif atau tindakan bedah, Riban sebaiknya dihentikan setidaknya 24 jam sebelum tindakan, jika memungkinkan dan berdasarkan pertimbangan klinis dokter. Jika prosedur tidak dapat ditunda, peningkatan risiko perdarahan harus dipertimbangkan terhadap urgensi tindakan tersebut. Riban sebaiknya diberikan kembali sesegera mungkin setelah prosedur invasif atau tindakan bedah, apabila kondisi klinis memungkinkan dan hemostasis yang adekuat telah tercapai.
Anestesi atau Pungsi Spinal/Epidural
Pada penggunaan anestesi neuraksial (anestesi spinal/epidural) atau pungsi spinal/epidural, pasien yang menerima terapi antitrombotik untuk pencegahan komplikasi tromboemboli berisiko mengalami hematoma epidural atau spinal yang dapat mengakibatkan kelumpuhan jangka panjang atau permanen. Risiko kejadian tersebut dapat meningkat dengan penggunaan kateter epidural yang tertanam pascaoperasi atau penggunaan bersamaan obat-obatan yang memengaruhi hemostasis. Risiko juga dapat meningkat akibat pungsi epidural atau spinal yang traumatik atau berulang. Pasien harus dipantau secara teratur terhadap tanda dan gejala gangguan neurologis (misalnya mati rasa atau kelemahan pada tungkai, gangguan fungsi usus atau kandung kemih). Apabila ditemukan gangguan neurologis, diperlukan diagnosis dan penanganan segera. Sebelum dilakukan intervensi neuraksial, dokter harus mempertimbangkan potensi manfaat dan risikonya pada pasien yang menggunakan antikoagulan atau yang akan diberikan antikoagulan untuk tromboprofilaksis. Tidak tersedia pengalaman klinis mengenai penggunaan Rivaroxaban dosis 15 mg dan 20 mg dalam kondisi ini.
Untuk mengurangi potensi risiko perdarahan yang terkait dengan penggunaan bersamaan Rivaroxaban dan anestesi neuraksial (epidural/spinal) atau pungsi spinal, profil farmakokinetik Rivaroxaban harus dipertimbangkan. Pemasangan atau pelepasan kateter epidural atau pungsi lumbal sebaiknya dilakukan ketika efek antikoagulan Rivaroxaban diperkirakan rendah. Namun, waktu pasti untuk mencapai efek antikoagulan yang cukup rendah pada setiap pasien belum diketahui. Untuk pelepasan kateter epidural dan berdasarkan karakteristik farmakokinetik umum (setidaknya 2 kali waktu paruh), diperlukan interval minimal 18 jam pada pasien muda dan 26 jam pada pasien lanjut usia setelah pemberian dosis terakhir Rivaroxaban. Setelah pelepasan kateter, setidaknya 6 jam sebelum dosis Rivaroxaban berikutnya diberikan.
Apabila terjadi pungsi traumatik, pemberian Rivaroxaban harus ditunda selama 24 jam.
Interaksi dengan Penginduksi CYP3A4
Penggunaan Riban secara bersamaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 (misalnya rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, atau St. John's Wort) dapat menyebabkan penurunan konsentrasi plasma Riban. Penginduksi kuat CYP3A4 harus digunakan secara bersamaan dengan kehati-hatian (lihat **INTERAKSI OBAT**).
Populasi Lanjut Usia
Peningkatan usia dapat meningkatkan risiko perdarahan.
Reaksi Dermatologis
Reaksi kulit serius, termasuk Sindrom Stevens–Johnson/Nekrolisis Epidermal Toksik, telah dilaporkan selama pemantauan pascapemasaran terkait penggunaan Riban (lihat bagian **EFEK SAMPING**). Risiko tertinggi tampaknya terjadi pada awal terapi: reaksi tersebut umumnya muncul dalam beberapa minggu pertama pengobatan.
Rivaroxaban harus dihentikan segera setelah munculnya ruam kulit parah (misalnya ruam yang menyebar, intens, dan/atau melepuh) atau tanda hipersensitivitas lainnya yang disertai lesi mukosa.
Informasi mengenai Eksipien
Riban mengandung laktosa. Pasien dengan kelainan herediter langka berupa intoleransi galaktosa, defisiensi laktase tipe Lapp, atau malabsorpsi glukosa-galaktosa tidak boleh menggunakan obat ini.
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

KESUBURAN, KEHAMILAN, DAN LAKTASI
Kehamilan
Keamanan dan efektivitas Riban belum ditetapkan pada wanita hamil. Studi pada hewan menunjukkan adanya toksisitas reproduksi. Mengingat potensi toksisitas reproduksi tersebut, risiko perdarahan intrinsik, serta bukti bahwa Rivaroxaban dapat melewati plasenta, Riban dikontraindikasikan selama kehamilan (lihat **KONTRAINDIKASI).**
Wanita yang berpotensi hamil harus menghindari kehamilan selama pengobatan dengan Rivaroxaban.
"Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Laktasi
Keamanan dan efektivitas Riban belum ditetapkan pada wanita menyusui. Data pada hewan menunjukkan bahwa Rivaroxaban diekskresikan ke dalam air susu. Oleh karena itu, Rivaroxaban dikontraindikasikan selama menyusui (lihat **KONTRAINDIKASI).** Harus diputuskan apakah akan dihentikan pemberian ASI atau menghentikan/menunda pengobatan pengobatan. Hal ini berdasarkan, "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Kesuburan
Tidak ada studi khusus mengenai Rivaroxaban pada manusia yang dilakukan untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap kesuburan. Dalam studi kesuburan pada tikus jantan dan betina, tidak ditemukan adanya efek yang signifikan. Hal ini berdasarkan, "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

OVERDOSIS
Kasus overdosis yang jarang terjadi hingga dosis 600 mg telah dilaporkan tanpa komplikasi perdarahan atau reaksi merugikan lainnya. Karena absorpsi yang terbatas, karena kemampuan penyerapan obat ini terbatas, peningkatan dosis Rivaroxaban hingga dosis sangat tinggi/supraterapeutik (50 mg atau lebih) tidak lagi menyebabkan peningkatan kadar obat dalam darah. Tidak tersedia antidot spesifik yang dapat menetralkan efek farmakodinamik Rivaroxaban. Penggunaan arang aktif untuk mengurangi absorpsi dapat dipertimbangkan pada kasus overdosis Rivaroxaban.
Penatalaksanaan Perdarahan
Apabila terjadi komplikasi perdarahan pada pasien yang menerima Rivaroxaban, pemberian dosis Rivaroxaban berikutnya harus ditunda atau terapi dihentikan sesuai dengan kebutuhan. Rivaroxaban memiliki waktu paruh sekitar 5 hingga 13 jam. Penanganan harus disesuaikan berdasarkan derajat keparahan dan lokasi perdarahan. Terapi simtomatik yang sesuai dapat diberikan sesuai kebutuhan, seperti kompresi mekanik (misalnya pada epistaksis berat), hemostasis bedah dengan prosedur pengendalian perdarahan, penggantian cairan dan dukungan hemodinamik, produk darah (sel darah merah terkompresi atau plasma beku segar, tergantung pada anemia atau gangguan pembekuan yang menyertai), atau trombosit. Apabila perdarahan tidak dapat dikendalikan dengan tindakan di atas, dapat dipertimbangkan pemberian agen pembalik koagulasi spesifik, seperti konsentrat kompleks protrombin (PCC), konsentrat kompleks protrombin teraktivasi (APCC), atau faktor VIIa rekombinan (r-FVIIa). Namun, saat ini pengalaman klinis mengenai penggunaan produk-produk tersebut pada individu yang menerima Rivaroxaban masih sangat terbatas. Rekomendasi ini juga didasarkan pada data nonklinis yang terbatas. Pemberian ulang dosis faktor VIIa rekombinan dapat dipertimbangkan dan disesuaikan tergantung pada perbaikan perdarahan. Protamin sulfat dan vitamin K diperkirakan tidak akan mempengaruhi aktivitas antikoagulan Rivaroxaban. Terdapat pengalaman terbatas dengan asam traneksamat, dan tidak terdapat pengalaman dengan asam aminokaproat maupun aprotinin pada individu yang menerima Rivaroxaban. Tidak terdapat dasar ilmiah maupun pengalaman yang mendukung manfaat dari penggunaan demopresin sistemik sebagai hemostatik pada individu yang menerima Rivaroxaban. Karena Rivaroxaban mengikat protein plasma dengan kuat, Rivaroxaban tidak dapat dikeluarkan melalui dialisis. "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."

INTERAKSI OBAT
Penghambat CYP3A4 dan P-gp
Pemberian Rivaroxaban secara bersamaan dengan ketoconazole (400 mg sekali sehari) atau ritonavir (600 mg dua kali sehari) menghasilkan peningkatan rata-rata AUC Rivaroxaban sebesar 2,6 kali lipat / 2,5 kali lipat dan peningkatan rata-rata Rivaroxaban C_{max} sebesar 1,7 kali lipat / 1,6 kali lipat, dengan peningkatan signifikan dalam efek farmakodinamik yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Oleh karena itu, penggunaan Rivaroxaban tidak direkomendasikan pada pasien yang menerima pengobatan sistemik bersamaan dengan antimikotik azol seperti ketoconazole, itraconazole, voriconazole dan posaconazole atau protease inhibitor HIV. Zat aktif ini merupakan penghambat kuat CYP3A4 dan P-gp (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).
Zat aktif yang sangat menghambat hanya satu jalur eliminasi Rivaroxaban, baik CYP3A4 atau P-gp, diharapkan akan meningkatkan konsentrasi plasma Rivaroxaban sampai tingkat yang lebih rendah.Claryhtromycin (500 mg dua kali sehari), misalnya, dianggap sebagai inhibitor CYP3A4 yang kuat dan inhibitor P-gp sedang, menyebabkan peningkatan rata-rata AUC Rivaroxaban sebesar 1,5 kali lipat dan peningkatan C_{max} sebesar 1,4 kali lipat. Interaksi dengan Claryhtromycin kemungkinan tidak relevan secara klinis pada sebagian besar pasien namun berpotensi signifikan pada pasien berisiko tinggi.
Eritromisin (500 mg tiga kali sehari), yang menghambat CYP3A4 dan P-gp, menyebabkan peningkatan rata-rata Rivaroxaban AUC dan Cmax sebesar 1,3 kali lipat. Peningkatan ini dianggap tidak relevan secara klinis. Interaksi dengan eritromisin kemungkinan tidak relevan secara klinis pada sebagian besar pasien namun berpotensi signifikan pada pasien berisiko tinggi.
Flukonazol (400 mg sekali sehari), dianggap sebagai penghambat CYP3A4 moderat, menyebabkan peningkatan rata-rata Rivaroxaban AUC sebesar 1,4 kali lipat dan peningkatan rata-rata C_{max} sebesar 1,3 kali lipat. Interaksi dengan flukonazol mungkin tidak relevan secara klinis pada sebagian besar pasien namun berpotensi signifikan pada pasien berisiko tinggi. "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto".
Antikoagulan
Setelah pemberian bersamaan enoxaparin (40 mg dosis tunggal) dengan Rivaroxaban (10 mg dosis tunggal) efek aditif pada aktivitas anti-Faktor Xa diamati tanpa efek tambahan pada uji pembekuan (PT, aPTT). Enoxaparin tidak mempengaruhi farmakokinetik Rivaroxaban. Karena peningkatan risiko perdarahan, perhatian harus diberikan jika pasien diobati bersamaan dengan antikoagulan lainnya (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**).
NSAIDs / Penghambat Agregasi Trombosit
Tidak terdapat perpanjangan waktu perdarahan yang secara klinis signifikan setelah pemberian bersamaan Rivaroxaban (15 mg) dan naproxen 500 mg. Namun, mungkin ada individu dengan respons farmakodinamik yang lebih jelas. Tidak ada interaksi farmakokinetik atau farmakodinamik yang yang secara klinis signifikan diamati ketika Rivaroxaban diberikan bersamaan dengan asam asetilsalisilat 500 mg.
Clopidogrel (dosis awal 300 mg diikuti dengan dosis pemeliharaan 75 mg) tidak menunjukkan interaksi farmakokinetik dengan Rivaroxaban (15 mg), namun peningkatkan waktu pendarahan yang signifikan diamati pada populasi pasien yang tidak berkorelasi dengan agregasi trombosit, reseptor P-selection atau GPIIb/IIIa
Perhatian harus diberikan jika pasien diobati secara bersamaan dengan NSAID (termasuk asam asetilsalisilat) dan penghambat agregasi trombosit karena produk Obat ini umumnya meningkatkan risiko pendarahan (lihat bagian **PERINGATAN DAN PERHATIAN**) "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto".
SSRIs/SNRIs
Seperti halnya antikoagulan lainnya, ada kemungkinan pasien mengalami peningkatan risiko perdarahan jika digunakan bersamaan dengan SSRI atau SNRI karena efeknya terhadap trombosit. Ketika digunakan secara bersamaan dalam program klinis Rivaroxaban, tingkat perdarahan mayor atau non-mayor yang relevan secara klinis secara numerik lebih tinggi yang diamati pada semua kelompok pengobatan "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk innovator Xarelto".
Warfarin
Konversi pasien dari warfarin antagonis vitamin K (INR 2,0 menjadi 3,0) menjadi Rivaroxaban (20 mg) atau dari Rivaroxaban (20 mg) hingga warfarin (INR 2,0 hingga 3,0) menyebabkan peningkatan waktu protrombin/INR (Neoplastin) lebih dari sekadar efek aditif (nilai INR individu hingga 12 dapat diamati), sedangkan efek pada aPTT, inhibisi aktivitas faktor Xa dan *endogenous thrombin potential* bersifat aditif.
Jika diinginkan untuk menguji efek farmakodinamik Rivaroxaban selama periode konversi, aktivitas anti-faktor Xa, PiCT, dan Heptest dapat digunakan karena tes ini tidak terpengaruh oleh warfarin. Pada hari keempat setelah dosis terakhir warfarin, semua tes (termasuk PT, aPTT, inhibisi aktivitas faktor Xa dan ETP) hanya mencerminkan efek Rivaroxaban.
Jika diinginkan untuk menguji efek farmakodinamik warfarin selama periode konversi, pengukuran INR dapat digunakan pada $C_{through}$ Rivaroxaban (24 jam setelah asupan Rivaroxaban sebelumnya) karena pada waktu tersebut tes ini hanya sedikit dipengaruhi oleh Rivaroxaban.
Tidak ditemukan interaksi farmakokinetik yang diamati antara warfarin dan Rivaroxaban. "Studi klinis dilakukan menggunakan produk inovator Xarelto."
Induktor CYP3A4
Pemberian bersama Rivaroxaban dengan rifampisin induser kuat CYP3A4 menyebabkan penurunan rata-rata AUC Rivaroxaban sekitar 50%, disertai dengan penurunan efek Farmakodinamiknya. Penggunaan Rivaroxaban secara bersamaan dengan induser kuat CYP3A4 lainnya (misalnya phenytoin, carbamazepine, Phenobarbbital, atau St. John's Wort) juga dapat menyebabkan penurunan konsentrasi plasma Rivaroxaban. Induser kuat CYP3A4 harus diberikan bersamaan dengan hati-hati. "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk innovator Xarelto".
Terapi Penyerta Lainnya
Tidak ada interaksi farmakokinetik atau farmakodinamik yang signifikan secara klinis yang diamati saat Rivaroxaban diberikan bersama dengan midazolam (substrat CYP3A4), digoxin (substrat P-gp), atorvastatin (substrat CYP3A4 dan P-gp) atau omeprazole (inhibitor pompa proton). Rivaroxaban tidak menghambat atau menginduksi isoform CYP mayor seperti CYP3A4. Untuk Rivaroxaban 10 mg, tidak ada interaksi yang relevan secara klinis dengan makanan yang diamati (lihat bagian **POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN**) "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk innovator Xarelto".
Parameter Laboratorium
Parameter pembekuan darah (misalnya PT, aPTT, HepTest) terpengaruh seperti yang diharapkan oleh cara kerja Rivaroxaban.

CARA PENYIMPANAN
Simpan pada suhu dibawah 30°C, terlindung dari cahaya.
Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

KEMASAN DAN NOMOR REGISTRASI
Dus, 3 blister @ 10 tablet salut selaput RIBAN 10, Reg. No. DKL2533318917C1
Dus, 3 blister @ 10 tablet salut selaput RIBAN 15, Reg. No. DKL2533318917B1
Dus, 3 blister @ 10 tablet salut selaput RIBAN 20, Reg. No. DKL2533318917A1

Untuk pelaporan Efek Samping dan Keluhan Produk, dapat menghubungi :
Tim Farmakovigilans PT. Mersifarma
Email : farmakovigilans@mersifarma.com
Telepon : 0818-8287-0825

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh :
PT. Mersifarma TM
Sukabumi-Indonesia