

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ribas 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 95,6 mg laktoze (v obliki monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, z vgravirano oznako "10" na eni strani, ravna na drugi strani in s premerom približno 9,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venske trombembolije (VTE - *venous thromboembolism*) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena.

Zdravljenje globoke venske tromboze (DVT - *deep vein thrombosis*) in pljučne embolije (PE - *pulmonary embolism*) ter preprečevanje ponovne DVT in PE pri odraslih (glejte poglavje 4.4 glede uporabe zdravila pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s PE).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Začetni odmerek mora bolnik vzeti od 6 do 10 ur po kirurškem posegu pod pogojem, da je bila dosežena hemostaza.

Trajanje preprečevanja VTE je odvisno od tveganja za VTE pri posameznem bolniku, ki ga določa vrsta ortopedskega kirurškega posega.

- Po velikem kirurškem posegu na kolku je priporočljivo trajanje preprečevanja VTE 5 tednov.
- Po velikem kirurškem posegu na kolenu je priporočljivo trajanje preprečevanja VTE 2 tedna.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Ribas, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, in nato naslednji dan nadaljevati z jemanjem zdravila Ribas enkrat na dan kot pred tem.

Zdravljenje DVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne DVT in PE

Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne DVT ali PE je prve tri tedne 15 mg dvakrat na dan, čemur sledi 20 mg enkrat na dan za nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne DVT in PE.

Pri bolnikih z DVT ali PE, izzvano s pomembnimi prehodnimi dejavniki tveganja (tj. nedavni velik kirurški poseg ali poškodba) je treba razmisliti o kratkotrajnem zdravljenju (vsaj 3-mesečnem). Pri bolnikih z izzvano DVT ali PE, ki ni povezana s pomembnimi prehodnimi dejavniki tveganja, neizzvano DVT ali PE ali s ponavljajočo se DVT ali PE v anamnezi, je treba razmisliti o daljšem zdravljenju.

Kadar je indicirano podaljšano preprečevanje ponovne DVT in PE (po zaključenem vsaj 6-mesečnem zdravljenju DVT ali PE), je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovno DVT ali PE veliko, na primer pri tistih z zapletenimi sočasnimi boleznimi ali pri tistih, ki so imeli ponovno DVT ali PE pri podaljšanem preventivnem zdravljenju z zdravilom Ribas 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi odmerka zdravila Ribas 20 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja in izbiro odmerka je treba po skrbni oceni razmerja med koristmi zdravljenja in tveganjem za krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

	Časovno obdobje	Režim odmerjanja	Skupni dnevni odmerek
Zdravljenje in preprečevanje ponovne DVT in PE	1. – 21. dan	15 mg dvakrat na dan	30 mg
	od 22. dne naprej	20 mg enkrat na dan	20 mg
Preprečevanje ponovne DVT in PE	po zaključku vsaj 6-mesečnega zdravljenja DVT ali PE	10 mg enkrat na dan ali 20 mg enkrat na dan	10 mg ali 20 mg

Za lažji prehod z odmerjanja po 15 mg na 20 mg po 21. dnevu, je za prve 4 tedne na voljo začetno pakiranje zdravila Ribas za zdravljenje DVT/PE.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila v obdobju, ko jemlje odmerek 15 mg dvakrat na dan (1. do 21. dan), ga mora vzeti takoj, ko se spomni, da zagotovi odmerek 30 mg zdravila Ribas na dan. V tem primeru lahko vzame dve 15-mg tableti hkrati. Bolnik naj naslednji dan nadaljuje z rednimi odmerki 15 mg dvakrat na dan, kot je priporočeno.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila v obdobju, ko jemlje zdravilo enkrat na dan, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, in naslednji dan nadaljevati z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik na isti dan ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpuščen odmerek.

Prehod z antagonistov vitamina K na rivaroksaban

Pri bolnikih, ki za zdravljenje DVT, PE in preprečevanje ponovne DVT in PE jemljejo antagoniste vitamina K, je treba zdravljenje z antagonistom vitamina K prenehati in uvesti zdravljenje z rivaroksabanom, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*) $\leq 2,5$.

Vrednosti mednarodnega umerjenega razmerja INR (*International Normalized Ratio*) bodo pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z antagonistom vitamina K na zdravljenje z rivaroksabanom, lažno povečane po jemanju rivaroksabana. INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulacijskega učinka rivaroksabana, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Prehod z rivaroksabana na antagoniste vitamina K

Obstaja možnost za nezadostno antikoagulacijo pri prehodu z rivaroksabana na antagoniste vitamina K. Med vsakim prehodom na alternativno antikoagulacijsko zdravljenje je treba zagotoviti, da se ustrezna antikoagulacija ne prekine. Treba je poudariti, da lahko rivaroksaban prispeva k povečanju INR. Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba antagoniste vitamina K jemati sočasno z rivaroksabanom, dokler niso vrednosti INR $\geq 2,0$.

Prva dva dni prehodnega obdobja je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonistov vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonistov vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku samostojnega rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se zdravilo Ribas preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Ribas (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Prehod s parenteralnih antikoagulantov na rivaroksaban

Za bolnike, ki trenutno prejemajo parenteralni antikoagulant, ukinite zdravljenje s parenteralnim antikoagulantom in začnite zdravljenje z rivaroksabanom od 0 do 2 uri pred tem, ko bi bil čas za naslednji odmerek parenteralnega zdravila (npr. nizkomolekularnega heparina) ali ob času ukinitve parenteralnega zdravila, ki ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

Prehod z rivaroksabana na parenteralne antikoagulate

Prvi odmerek parenteralnega antikoagulanta dajte ob času, ko bi bolnik vzel naslednji odmerek rivaroksabana.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Maloštevilni klinični podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) kažejo, da so pri teh bolnikih koncentracije rivaroksabana v plazmi pomembno povečane. Zato je treba zdravilo Ribas pri teh bolnikih uporabljati previdno. Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

- Za preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

- Za zdravljenje DVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne DVT in PE pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) okvaro ledvic: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan. Nato, v času, ko je priporočeni odmerek zdravila 20 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg enkrat na dan na 15 mg enkrat na dan, če je pri bolniku ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno DVT in PE. Priporočilo za uporabo 15-mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modelu in ga niso preučevali v kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Ko je priporočeni odmerek zdravila 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Ribas je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, povezano s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavji 4.3. in 5.2).

Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2)

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2)

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila Ribas pri otrocih, mlajših od 18 let, zato ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Ribas se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zdrobljene tablete

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se lahko tableto zdravila Ribas tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

Zdrobljeno tableto zdravila Ribas se lahko daje tudi po želodčni sondi (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

Rana ali stanje, za katero se meni, da predstavlja pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje trenutno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotnost malignih novotvorb z velikim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, prisotnost varic požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.

Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, niz-komolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih ob zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparin uporablja v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

Bolezen jeter, povezana s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja.

Tveganje za krvavitve

Kot pri uporabi drugih antikoagulantov, je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Ribas, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno pri stanjih, kjer je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba ukiniti, če se pojavi huda krvavitev (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato bi se lahko poleg ustreznega kliničnega spremljanja za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev opravljale tudi laboratorijske preiskave hemoglobina/hematokrita, če bi se to presodilo kot potrebno.

Pri več podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Te bolnike je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov krvavitev in anemije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban za preprečevanje VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, je to mogoče doseči z rednimi kliničnimi pregledi bolnikov, pozornim opazovanjem drenaže kirurške rane in periodičnimi meritvami hemoglobina.

Vsak padec vrednosti hemoglobina ali krvnega tlaka je treba raziskati in poiskati mesto krvavitve.

Čeprav pri zdravljenju z rivaroksabanom ni potrebno rutinsko spremljati izpostavljenosti rivaroksabanu, bi lahko bilo določanje ravni rivaroksabana s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa uporabno v izjemnih primerih, ko bi lahko podatki o izpostavljenosti rivaroksabanu pomagali pri kliničnih odločitvah, npr. pri prevelikem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko ravni rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (povprečno 1,6-krat), kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitve.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 29 ml/min je treba zdravilo Ribas uporabljati previdno.

Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min), ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana, je treba zdravilo Ribas uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Uporaba zdravila Ribas ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) ali zaviralce proteaz HIV (npr. ritonavir). Te učinkovine močno zavirajo tako CYP3A4 kot P-gp in lahko zato klinično pomembno (povprečno za 2,6-krat) povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana, kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če so bolniki sočasno zdravljeni z zdravili, ki vplivajo na hemostazo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), acetilsalicilna kislina in zaviralci agregacije trombocitov ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - *selective serotonin reuptake inhibitors*) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), je potrebna previdnost. Pri bolnikih s tveganjem za pojav razjed v prebavilih, je vredno razmisliti o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih, uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, kot so bolniki s/z:

- prirojeno ali pridobljeno motnjo strjevanja krvi,
- neurejeno hudo arterijsko hipertenzijo,
- drugimi boleznimi prebavil, brez aktivne razjede, ki lahko privedejo do možnih zapletov s krvavitvami (npr. vnetna črevesna bolezen, ezofagitis, gastritis in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- žilno retinopatijo,
- bronhiektazijo ali anamnezo krvavitev v pljučih.

Bolniki z rakom

Pri bolnikih z maligno boleznijo lahko hkrati obstaja večje tveganje za krvavitve in trombozo. Za vsakega posameznika je treba pretehtati korist zdravljenja z antitrombotiki in tveganje za krvavitve pri bolnikih z aktivno rakavo boleznijo, odvisno od lokacije tumorja, antineoplastičnega zdravljenja in stadija bolezni. Pri bolnikih s tumorji v prebavilih in urogenitalnem traktu obstaja med zdravljenjem z rivaroksabanom povezava s povečanim tveganjem za krvavitve.

Pri bolnikih z malignimi novotvorbami z visokim tveganjem za krvavitve je uporaba rivaroksabana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z umetnimi zaklopkami

Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- *transcatheter aortic valve replacement*). Varnosti in učinkovitosti rivaroksabana niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili da uporaba rivaroksabana zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenje z zdravilom Ribas pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z rivaroksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistami vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Kirurški poseg pri zlomu kolka

V intervencijskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s kirurškim posegom zaradi zloma kolka učinkovitosti in varnosti rivaroksabana niso preiskovali.

Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo

Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolizo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost rivaroksabana v teh kliničnih situacijah nista bili dokazani.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Ko uporabimo nevraksialno anestezijo (spinalno/epiduralno anestezijo) ali spinalno/epiduralno punkcijo pri bolnikih, zdravljenih z antitrombotiki za preprečevanje trombemboličnih zapletov, obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paralizo.

Tveganje za te dogodke se lahko poveča s kooperativno uporabo epiduralnih katetrov ali sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje se lahko poveča tudi s travmatsko punkcijo ali ponavljajočo se epiduralno ali spinalno punkcijo. Bolnike je treba pogosto pregledovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. odrevenelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Če opazite nevrološko ogroženost, sta potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred

uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja možnih koristi in tveganj pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulanti, ali pri bolnikih, ki naj bi dobili antikoagulate za tromboprofilakso.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve, povezanega s sočasno uporabo rivarokasabana in nevraksialne (epiduralne/spinalne) anestezije ali spinalne punkcije, upoštevajte farmakokinetični profil rivarokasabana. Vstavljanje ali odstranjevanje epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivarokasabana majhen (glejte poglavje 5.2).

Pred odstranitvijo epiduralnega katetra mora preteči vsaj 18 ur od zadnjega odmerka rivarokasabana. Po odstranitvi katetra mora preteči vsaj 6 ur do naslednjega odmerka rivarokasabana.

V primeru travmatske punkcije je treba uporabo rivarokasabana odložiti za 24 ur.

Priporočila za odmerjanje pred invazivnimi postopki in kirurškimi posegi in po njih razen za načrtovano kirurško zamenjavo kolka ali kolena

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Ribas 10 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečano tveganje za krvavitve in nujnost posega.

Zdravilo Ribas je treba ponovno uvesti čim prej po invazivnem postopku ali kirurškem posegu, ko klinično stanje bolnika to dopušča in ko je po presoji lečечега zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča (glejte poglavje 5.2).

Dermatološke reakcije

V obdobju trženja so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in sindromom DRESS, ki so bile povezane z uporabo rivarokasabana (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za te reakcije največje na začetku zdravljenja, v večini primerov so se reakcije pojavile v prvih tednih zdravljenja. Zdravljenje z rivarokasabanom je treba ukiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti, v povezavi z ranami na sluznicah.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Ribas vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima lak-taze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivarokasabana in ketokonazola (400 mg enkrat na dan) ali ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je privedla do 2,6-kratnega/2,5-kratnega povečanja povprečne vrednosti AUC rivarokasabana ter 1,7-kratnega/1,6-kratnega povečanja povprečne C_{max} rivarokasabana s pomembnim povečanjem farmakodinamičnih učinkov, kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitve. Zato uporaba zdravila Ribas ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sistemsko zdravljenje z azolnimi antimikotiki, kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV. Te učinkovine močno zavirajo tako CYP3A4 kot P-gp (glejte poglavje 4.4).

Pri učinkovinah, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, se pričakuje povečanje plazemskih koncentracij rivaroksabana v manjši meri.

Klaritromicin (500 mg dvakrat na dan), ki je na primer močan zaviralec CYP3A4 in zmeren zaviralec P-gp, je povzročil 1,5-kratno povečanje povprečne vrednosti AUC rivaroksabana in 1,4-kratno povečanje C_{max} . Medsebojno delovanje s klaritromicinom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z velikim tveganjem (za bolnike z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

Eritromicin (500 mg trikrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4 in P-gp, je povzročil 1,3-kratno povečanje povprečne vrednosti AUC in C_{max} rivaroksabana. Medsebojno delovanje z eritromicinom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z velikim tveganjem.

Eritromicin (500 mg trikrat na dan) je pri bolnikih z blago okvaro ledvic povzročil 1,8-kratno povečanje povprečne vrednosti AUC in 1,6-kratno povečanje C_{max} rivaroksabana, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je eritromicin povzročil 2,0-kratno povečanje povprečne vrednosti AUC in 1,6-kratno povečanje C_{max} rivaroksabana, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Učinek eritromicina je aditiven učinku okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol (400 mg enkrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4, je povzročil 1,4-kratno povečanje povprečne vrednosti AUC in 1,3-kratno povečanje povprečne C_{max} rivaroksabana. Medsebojno delovanje s flukonazolom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z velikim tveganjem (za bolnike z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

Kliničnih podatkov o dronedaronu je malo, zato se je treba sočasni uporabi dronedarona in rivaroksabana izogibati.

Antikoagulanti

Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka enoksaparina (40 mg) in enkratnega odmerka rivaroksabana (10 mg) so opazili aditivni učinek na aktivnost anti-faktorja Xa, brez dodatnega učinka na teste strjevanja krvi (protrombinski čas (PČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ)). Enoksaparin ni vplival na farmakokinetiko rivaroksabana.

Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je potrebna previdnost pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druge antikoagulate (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

Po sočasni uporabi rivaroksabana (15 mg) in naproksena (500 mg) niso opazili klinično pomembnega podaljšanja časa krvavitve. Kljub temu je lahko farmakodinamični odziv pri nekaterih posameznikih izrazitejši.

Med sočasno uporabo rivaroksabana in acetilsalicilne kisline (500 mg) niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Med klopidogrelom (300-mg začetni odmerek in nato 75-mg vzdrževalni odmerek) in rivaroksabanom (15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij, čeprav so v podskupini bolnikov opazili pomembno podaljšanje časa krvavitve, ki ni bilo povezano z agregacijo trombocitov, niti z vrednostmi P-selektina ali receptorjev GPIIb/IIIa.

Pri sočasni uporabi rivaroksabana in NSAID (tudi acetilsalicilne kisline) ter zaviralcev agregacije trombocitov je potrebna previdnost, ker ta zdravila običajno povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

SSRI/SNRI

Tako kot pri drugih antikoagulantih obstaja možnost za povečano tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo SSRI ali SNRI, zaradi njihovega učinka na trombocite, o katerem so poročali. Kadar so SSRI/SNRI sočasno uporabili v kliničnem programu z rivaroksabanom, so pri vseh skupinah bolnikov opazili pogostejše velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

Pri prehodu bolnikov z varfarina, antagonista vitamina K, (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ali z rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) je bilo podaljšanje PČ/INR (Neoplastin) več kot aditivno (pri posameznikih je mogoče opaziti vrednosti INR do 12), medtem ko so bili učinki na aPTČ, zaviranje aktivnosti faktorja Xa in endogeni potencial trombina aditivni.

Za preverjanje farmakodinamičnih učinkov rivaroksabana v prehodnem obdobju se lahko uporabi merjenje aktivnosti anti-FXa, PiCT (*prothrombinase-induced clotting time*) in Heptest, saj varfarin na te preiskave ni vplival. Četrty dan po zadnjem odmerku varfarina so vsi izvidi (vključno s PČ, aPTČ, zaviranjem aktivnosti faktorja Xa in ETP (*endogenous thrombin potential*)) kazali samo še učinke rivaroksabana.

Za preverjanje farmakodinamičnih učinkov varfarina v prehodnem obdobju se lahko uporabi merjenje vrednosti INR pri najnižji koncentraciji rivaroksabana (24 ur po predhodnem odmerku rivaroksabana), saj je v tej časovni točki vpliv rivaroksabana na ta test najmanjši.

Farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rivaroksabana in rifampicina, ki je močan induktor CYP3A4, je privedla do približno 50 % zmanjšanja povprečne vrednosti AUC rivaroksabana in hkratnega zmanjšanja njegovih farmakodinamičnih učinkov. Sočasna uporaba drugih močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) bi prav tako lahko privedla do zmanjšanih koncentracij rivaroksabana v plazmi. Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 izogibati, razen če se bolnika skrbno opazuje glede znakov in simptomov tromboze.

Druga sočasno uporabljena zdravila

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4.

Klinično pomembnih interakcij s hrano niso opazili (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske vrednosti

Rivaroksaban vpliva na teste strjevanja krvi (npr. PČ, aPTČ, HepTest), kar je pričakovano glede na mehanizem delovanja rivaroksabana (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri nosečnicah nista bili dokazani. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, tveganja za krvavitve in dokazov, da rivaroksaban prehaja skozi placento, je uporaba zdravila Ribas kontraindicirana med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibati zanositvi.

Dojenje

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri doječih materah nista bili dokazani. Podatki pri živalih kažejo na izločanje rivaroksabana v mleko. Uporaba zdravila Ribas je zato kontraindicirana med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja.

Plodnost

Specifičnih študij o vplivu rivaroksabana na plodnost pri ljudeh niso izvedli. V študiji na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Rivaroksaban ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih, kot sta sinkopa (pogostnost: občasni) in omotica (pogostnost: pogosti) (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni učinki, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost rivaroksabana so ocenili v trinajstih ključnih kliničnih študijah III. faze (glejte preglednico 1).

Skupno je bilo rivaroksabanu izpostavljenih 69 608 odraslih bolnikov v devetnajstih študijah III. faze in 488 pediatričnih bolnikov v dveh študijah II. faze in dveh študijah III. faze.

Preglednica 1: Število preučevanih bolnikov, skupni dnevni odmerek in najdaljši čas zdravljenja v kliničnih študijah III. faze pri odraslih in otrocih

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6.097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3.997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (DVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne DVT in PE	6.790	1. – 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih,	329	na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne	12 mesecev

mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja		izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi DVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7.750	20 mg	41 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	10.225	5 mg ali 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogrela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s CAD/PAD	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali 10 mg samostojno	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban, so bile krvavitve (preglednica 2) (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj). Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile epistaksa (4,5 %) in krvavitve v prebavilih (3,8 %).

Preglednica 2: Pogostnost krvavitve* in anemij pri bolnikih, izpostavljenih rivaroksabanu, v zaključenih študij III. Faze pri odraslih in otrocih

Indikacija	Katera koli krvavitve	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje DVT, PE in preprečevanje ponovne DVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikov-let	2,5 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s CAD/PAD	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov let #	0,74 na 100 bolnikov let *** #

* Zbrali, poročali in presojali so o vseh krvavitvah iz vseh študij z rivaroksabanom.

** V študiji COMPASS je majhna incidenca anemije, ker je bil uporabljen selektivni pristop k zbiranju neželenih dogodkov.

*** Uporabljen je bil selektivni pristop k zbiranju neželenih dogodkov.

iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi rivaroksabana pri odraslih in pediatričnih bolnikih, so povzete v preglednici 3 in prikazane po organskih sistemih (MedDRA).

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 3: Vsi neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih v kliničnih študijah III. faze ali v obdobju trženja zdravila* ter dveh študijah II. faze in dveh študijah III. faze pri pediatričnih bolnikih

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilačne reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (tudi krvavitev v očesni veznici)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematomi				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitev iz dlesni, krvavitev v prebavilih (tudi	suha usta			

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaji, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom (<i>compartment syndrome</i>), sekundarno po krvavitvi
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi) ^A				odpoved ledvic/sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabeledost in pomanjkanje	splošno slabo počutje	lokaliziran edem ^A		

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
energije (tudi utrujenost, astenija)				
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

A: opazili pri preprečevanju VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

B: opazili kot zelo pogosti pri ženskah < 55 let pri zdravljenju DVT, PE ali preprečevanju ponovne DVT ali PE

C: opazili kot občasni pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS (po perkutani koronarni intervenciji)

* Uporabljen je bil predhodno določen selektivni pristop k zbiranju neželenih dogodkov v izbranih študijah III. faze. Po analizi teh študij se pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba rivaroksabana povezana s povečanim tveganjem za prikrite ali očitne krvavitve iz katerih koli tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo, v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K. Zato bi se lahko poleg ustreznega kliničnega spremljanja za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev opravljale tudi laboratorijske preiskave hemoglobina/hematokrita, če bi se to presodilo kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko povečano pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša.

Zapleti krvavitev se lahko kažejo kot šibkost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulate, je zato pri oceni stanja bolnika treba upoštevati možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o redkih primerih prevelikega odmerjanja z odmerki do 1.960 mg. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov (glejte poglavje "Ukrepi pri krvavitvah"). Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez nadaljnega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratherapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več.

Na voljo je specifična protiučinkovina (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za andeksanet alfa).

Za zmanjšanje absorpcije se pri prevelikem odmerjanju rivaroksabana lahko uporabi aktivno oglje.

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi zaplet krvavitvijo, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno od 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uporabi ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitve, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje pripravkov iz krvi (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Če krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske protiučinkovine, kot so koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *prothrombin complex concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *activated prothrombin complex concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa).

Vendar je do sedaj zelo malo kliničnih izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na majhnem številu predkliničnih podatkov. O ponovnem odmerku rekombinantnega faktorja VIIa bo potrebno razmisliti in ga titrirati glede na izboljšanje krvavitve.

Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitvev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki je specialist za koagulacijo (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijsko delovanje rivaroksabana. Pri posameznikih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksaminsko kislino in ni nobenih izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe systemskega hemostatika dezmodpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso ne strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Rivaroksaban se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi ga lahko odstranili z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci faktorja Xa, oznaka ATC: B01AF01

Mehanizem delovanja

Rivaroksaban je zelo selektiven direktni zaviralec faktorja Xa s peroralno biološko uporabnostjo. Zaviranje faktorja Xa moti obe poti kaskade koagulacije krvi, intrinzično in ekstrinzično, pri čemer zavre tako formacijo trombina kot nastanek krvnega strdka. Rivaroksaban ne zavira trombina (aktivirani faktor II) in ne kaže vpliva na trombocite.

Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh so opazili učinek zaviranja faktorja Xa, ki je odvisen od odmerka. Vpliv rivaroksabana na protrombinski čas (PČ) je odvisen od odmerka in je v tesni povezavi s koncentracijo v plazmi ($r = 0,98$). Podatek velja za meritve z Neoplastinom, ne pa za druge reagente, ki bi lahko dali drugačne rezultate. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulantov. Pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi so bili percentili 5/95 za PČ (Neoplastin) od 2 do 4 ure po zaužitju tablete (v času največjega učinka) v razponu od 13 do 25 sekund (izhodiščne vrednosti pred kirurškim posegom so bile od 12 do 15 sekund).

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke enkratnih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorskega PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorskega PCC (faktorji II, VII, IX in X), na preobrat farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih preiskovancih ($n = 22$). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (Neoplastin) za približno 1,0 sekundo v 30 minutah, v primerjavi z zmanjšanjem za približno 3,5 sekund, ki so ga opazili pri 4-faktorskem PCC. Nasprotno pa je imel 3-faktorski PCC večji in hitrejši celokupni vpliv na vzvratne spremembe v tvorbi endogenega trombina kot 4-faktorski PCC (glejte poglavje 4.9).

Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) in HepTest se prav tako podaljšata v odvisnosti od odmerka; vendar ti dve preiskavi nista priporočljivi za ocenjevanje farmakodinamičnega učinka rivaroksabana. Rutinsko klinično spremljanje kazalcev koagulacije med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno.

Če pa je klinično indicirano, se lahko ravni rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa (glejte poglavje 5.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Klinični program z uporabo rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju VTE, tj. proksimalne in distalne globoke venske tromboze in pljučne embolije, pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi na spodnjih okončinah. V primerjanih, randomiziranih dvojno

slepih kliničnih študijah III. faze (program RECORD) je sodelovalo več kot 9.500 bolnikov (7.050 z zamenjavo kolka in 2.531 z zamenjavo kolena).

Primerjali so učinkovitost rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan. Bolniki so prejeli prvi odmerek rivaroksabana po preteku 6 ur po kirurškem posegu. Prvi odmerek enoksaparina so prejeli 12 ur pred kirurškim posegom.

V vseh treh kliničnih študijah III. faze (glejte preglednico 4) je rivaroksaban značilno zmanjšal delež vseh VTE (vsaka z venografijo odkrita ali simptomatska DVT, PE brez smrtnega izida in smrt) in težjih oblik VTE (proksimalna DVT, PE brez smrtnega izida in smrt, povezana z VTE), kar so bili vnaprej določeni primarni in pomembni sekundarni opazovani izidi učinkovitosti. Poleg tega je bil v vseh treh kliničnih študijah manjši delež simptomatskih VTE (simptomatska DVT, PE brez smrtnega izida, smrt povezana z VTE) pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z enoksaparinom.

Delež bolnikov z velikimi krvavitvami, ki so predstavljale glavni opazovani izid varnosti, je bil primerljiv pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 10 mg in tistih, zdravljenih z enoksaparinom v odmerku 40 mg.

Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz kliničnih študij III. faze

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populacija preiskovancev	4.541 bolnikov z zamenjavo kolka			2.509 bolnikov z zamenjavo kolka			2.531 bolnikov z zamenjavo kolena		
odmerek zdravila in trajanje prejemanja po kirurškem posegu	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	40 mg enkrat na dan	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p
vse VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
težje oblike VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
simptomatske VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
velike krvavitve	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analiza združenih izsledkov iz študij III. faze je potrdila podatke, pridobljene v posameznih študijah, glede zmanjšanja vseh VTE, težjih oblik VTE in simptomatskih VTE pri uporabi rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan, v primerjavi z uporabo enoksaparina 40 mg enkrat na dan.

Poleg kliničnega programa III. faze RECORD je bila po pridobitvi dovoljenja za promet pri 17.413 bolnikih, ki so imeli velik ortopedski kirurški poseg na kolku ali kolenu, izvedena neintervencijska, odprta kohortna študija (XAMOS). V študiji so primerjali rivaroksaban z drugimi farmakološkimi načini preprečevanja VTE (standardna oskrba) v vsakdanji klinični praksi. Simptomatska VTE se je pojavila pri 57 (0,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 8.778) in pri 88 (1,0 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (n = 8.635; razmerje tveganja 0,63; 95 % interval zaupanja (0,43 - 0,91; (populacija iz študije varnosti)). Velike krvavitve so se pojavile pri 35 (0,4 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban in pri 29 (0,3 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (razmerje tveganja 1,10; 95 % interval zaupanja 0,67 - 1,80). Izsledki so bili skladni z izsledki ključnih randomiziranih študij.

Zdravljenje DVT, PE in preprečevanje ponovne DVT in PE

Klinični program z uporabo rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne DVT in PE ter pri preprečevanju ponovne DVT in PE.

Več kot 12.800 bolnikov je bilo vključenih v štiri randomizirane primerjane klinične študije III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice). Dodatno je bila izvedena vnaprej definirana analiza združenih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in Einstein PE. Celokupno je zdravljenje v vseh kliničnih študijah trajalo do 21 mesecev.

V klinični študiji Einstein DVT so preučevali 3.449 bolnikov z akutno DVT pri zdravljenju DVT in preprečevanju ponovne DVT in PE (bolniki, ki so imeli simptomatsko PE, so bili izključeni iz te študije). Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne DVT so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

V klinični študiji Einstein PE so preučevali 4.832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne DVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

V obeh kliničnih študijah, Einstein DVT in Einstein PE, so kot primerjalni režim zdravljenja uporabili kombinacijo enoksaparina, vsaj 5 dni, in antagonist vitamina K, dokler ni PČ/INR dosegel terapevtske vrednosti (³ 2,0). Nato se je zdravljenje nadaljevalo samo z antagonistom vitamina K v odmerkih, prilagojenih za vzdrževanje vrednosti PČ/INR znotraj terapevtskih vrednosti od 2,0 do 3,0.

V klinični študiji Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z DVT ali PE pri preprečevanju ponovne DVT in PE. Zdravljenje je pri bolnikih, ki so predhodno zaključili od 6 do 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije, trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih študijah Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne DVT ali PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne DVT, PE brez smrtnega izida in umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V klinični študiji Einstein Choice so preučevali 3.396 bolnikov s potrjeno simptomatsko DVT in/ali PE, ki so predhodno zaključili od 6 do 12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom, pri preprečevanju PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida ali ponovne simptomatske DVT ali PE brez smrtnega izida. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje antikoagulacije s terapevtskimi odmerki so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan so primerjali z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne DVT ali PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida.

Klinična študija Einstein DVT (glejte preglednico 5) je pokazala, da je rivaroksaban neinferioren zdravljenju s kombinacijo enoksaparina in antagonist vitamina K glede primarnega izida učinkovitosti ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); razmerje tveganja (HR - *hazard ratio*): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$

(test superiornosti)). Vnaprej določena čista klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in dogodki velikih krvavitev) je bila z razmerjem tveganja 0,67 ((95 % IZ: 0,47 - 0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$) v korist rivaroksabana. INR vrednosti so bile znotraj terapevtskih meja povprečno 60,3 % časa zdravljenja pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri načrtovanem trajanju zdravljenja v posamezni skupini 3-, 6- in 12 mesecev. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagonist vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (*Time in Target INR* v razponu od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje tveganja z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

Incidence za primarni (dogodki velikih ali klinično pomembnih majhnih krvavitev) in sekundarni izid varnosti (dogodki velikih krvavitev) so bile pri obeh zdravljenih skupinah podobne.

Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT

Populacija preiskovancev	3.449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerjanje in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n=1.731	enoksaparin/VKA^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n=1.718
Simptomatska ponovna VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomatska ponovna PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomatska ponovna DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomatska PE in DVT	1 (0,1 %)	0
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Dogodki velikih krvavitev	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno z antagonistom vitamina K (VKA - *vitamin K antagonist*), nato pa nadaljevanje z VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja (HR) 2,0); razmerje tveganja: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superiornost)

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 6) je bilo dokazano, da je rivaroksaban neinferoren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/VKA glede primarnega izida učinkovitosti ($p = 0,0026$ (test neinferiornosti); razmerje tveganja: 1,123 (0,749 - 1,684)). O vnaprej določeni čisti klinični koristi (primarni izid učinkovitosti in dogodki velikih krvavitev) so poročali z razmerjem tveganja 0,849 ((95 % IZ: 0,633 - 1,139), nominalna vrednost $p = 0,275$). INR vrednosti so bile znotraj terapevtskih meja povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri načrtovanem trajanju zdravljenja v posamezni skupini 3-, 6-, in 12-mesecev. V skupini, ki je prejela enoksaparin/VKA ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (*Time in Target INR* v razponu od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenci ponovne VTE ($p = 0,082$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje tveganja z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ: 0,277 - 1,484).

Incidenca za primarni izid varnosti (dogodki velikih ali klinično pomembnih majhnih krvavitev) je bila rahlo manjša v skupini, ki je prejela rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidenca sekundarnega izida varnosti (dogodki velikih krvavitev) je bila manjša v skupini, ki je prejela rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) z razmerjem tveganja 0,493 (95 % IZ: 0,308 - 0,789).

Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein PE

Populacija preiskovancev	4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerjanje in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n=2.419	enoksaparin/VKA^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n=2.413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in DVT	0	2 (<0,1 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Dogodki velikih krvavitev	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno z VKA, nato pa nadaljevanje zdravljenja z VKA

* $p < 0,0026$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 2,0); razmerje tveganja: 1,123 (0,749 - 1,684)

Izvedena je bila vnaprej definirana analiza zbranih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in PE (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz analize zbranih podatkov iz kliničnih študij III. faze Einstein DVT in Einstein PE

Populacija preiskovancev	8.281 bolnikov z akutno simptomatsko DVT ali PE	
Odmerjanje in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n=4.150	enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n=4.131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Dogodki velikih krvavitev	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno z VKA, nato pa nadaljevanje zdravljenja z VKA

* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 1,75); razmerje tveganja: 0,886 (0,661 - 1,186)

O vnaprej določeni čisti klinični koristi zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in dogodki velikih krvavitev) analize zbranih podatkov so poročali z razmerjem tveganja 0,771 ((95 % IZ: 0,614 - 0,967), nominalna vrednost $p = 0,0244$).

V klinični študiji Einstein Extension (glejte preglednico 8) je bil rivaroksaban superioren placebo glede na primarni in sekundarni izid učinkovitosti. Za primarni izid varnosti (dogodki velikih krvavitev) je bila incidenca neznačilno numerično večja pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan, v primerjavi s placebo. Sekundarni izid varnosti (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bil pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan, v primerjavi s placebo.

Preglednica 8: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Extension

Populacija preiskovancev	1.197 bolnikov je nadaljevalo zdravljenje in preprečevanje ponovne venske tromboembolije	
Odmerjanje in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 6 ali 12 mesecev n=602	placebo 6 ali 12 mesecev n=594
Simptomatska ponovna VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomatska ponovna PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomatska ponovna DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

Populacija preiskovancev	1.197 bolnikov je nadaljevalo zdravljenje in preprečevanje ponovne venske trombembolije	
Odmerjanje in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 6 ali 12 mesecev n=602	placebo 6 ali 12 mesecev n=594
Dogodki velikih krvavitev	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan

* $p < 0,0001$ (superiornost); razmerje tveganja: 0,185 (0,087 - 0,393)

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 9) sta bila tako rivaroksaban v odmerku 20 mg kot rivaroksaban v odmerku 10 mg superiorna acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg glede primarnega izida učinkovitosti. Glavni izid varnosti (dogodki velikih krvavitev) je bil podoben pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerkih 20 mg in 10 mg enkrat na dan, kot pri bolnikih, zdravljenih z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg.

Preglednica 9: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Choice

Populacija preiskovancev	3.396 bolnikov je nadaljevalo s preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerjanje	rivaroxaban 20 mg enkrat na dan n=1.107	rivaroxaban 10 mg enkrat na dan n=1.127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n=1.131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardnega infarkta, možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Dogodki velikih krvavitev	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan proti acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan proti acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan proti acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominalno)

** rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan proti acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominalno)

Poleg kliničnega programa III. faze EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) s centralnim ocenjevanjem izidov, ki so vključevali ponovne VTE, velike krvavitve in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 bolnikov z akutno DVT, pri katerih so preiskovali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulacijskim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotki velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov za rivaroksaban so bili 0,7 %, 1,4 % in 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so starost, prisotnost raka in okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojena razmerja tveganja za primerjavo med uporabo rivaroksabana in standardnega antikoagulacijskega zdravljenja so bila 0,77 (95 % IZ 0,40 - 1,50) za velike krvavitve, 0,91 (95 % IZ 0,54 - 1,54) za ponovno VTE in 0,51 (95 % IZ 0,24 - 1,07) za smrt zaradi vseh vzrokov.

Ti izsledki v vsakdanji klinični praksi so v skladu z dokazanim varnostnim profilom pri tej indikaciji.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 40.000 bolnikov brez anamneze raka iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje DVT in PE. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za simptomatske/klinične VTE/trombembolične dogodke, ki privedejo do hospitalizacije, je bila od 0,64 (95 % IZ 0,40 - 0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11 - 2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23 - 0,42) za intrakranialne krvavitve, 0,89 (95 % IZ 0,67 - 1,17) za gastrointestinalne krvavitve, 0,44 (95 % IZ 0,26 - 0,74) za urogenitalne krvavitve in 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,54) za druge krvavitve.

Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje so po vključitvi 120 bolnikov predčasno prekinili zaradi prevelikega števila dogodkov pri bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 569 dni. 59 bolnikov so randomizirali na rivaroksaban v jakosti 20 mg (15 mg pri bolnikih s kreatininskim očistkom (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa na varfarin (INR 2,0–3,0). Trombembolični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, randomiziranih na varfarin, niso poročali o nobenem dogodku. V skupini, ki je prejela rivaroksaban, se je večja krvavitev pojavila pri 4 bolnikih (7 %), v skupini, ki je prejela varfarin, pa pri 2 bolnikih (3 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rivaroksabanom za vse podskupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombemboličnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rivaroksaban se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo (C_{max}) v 2 do 4 urah po zaužitju tablete.

Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in biološka uporabnost je za 2,5-mg in 10-mg tablete visoka (80 - 100 %), ne glede na to ali se vzame na tešče ali s hrano. Pri 2,5-mg in 10-mg odmerku hrana ne vpliva na AUC ali C_{max} rivaroksabana. 2,5-mg in 10-mg tablete rivaroksabana se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje. Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri večjih odmerkih je absorpcija rivaroksabana omejena z raztapljanjem. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta. To je bolj izrazito pri jemanju rivaroksabana na tešče kot skupaj s hrano. Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna z interindividualno variabilnostjo (koeficient variacije %) v razponu od 30 do 40 %, razen na dan kirurškega posega in naslednji dan, ko je variabilnost v izpostavljenosti visoka (70 %).

Absorpcija rivaroksabana je odvisna od mesta sproščanja v prebavilih. Pri sproščanju rivaroksabana iz granulata v zgornjem delu tankega črevesa so poročali o zmanjšanju AUC za 29 % in C_{max} za 56 % v primerjavi s tableto. Izpostavljenost se dodatno zmanjša, če se rivaroksaban sprosti v spodnjem delu tankega črevesa ali v ascendentnem delu debelega črevesa. Zato se je treba dajanju rivaroksabana za želodcem izogibati, saj lahko to povzroči manjšo absorpcijo in s tem povezano manjšo izpostavljenost rivaroksabanu.

Biološka uporabnost (AUC in C_{max}) rivaroksabana v odmerku 20 mg, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi, čemur je sledil tekoči obrok, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z

odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je pri ljudeh velika (približno od 92 % do 95 %). V glavnem se veže na serumski albumin. Volumen porazdelitve je zmerno velik; Vss je približno 50 litrov.

Biotransformacija in izločanje

Približno dve tretjini uporabljenega odmerka rivaroksabana se presnovi; od tega se polovica izloči skozi ledvice in druga polovica z blatom. Ena tretjina uporabljenega odmerka se kot nespremenjena učinkovina izloči z urinom, v glavnem z aktivno ledvično sekrecijo.

Rivaroksaban se presnavlja s CYP3A4, CYP2J2 in z mehanizmi, ki niso odvisni od CYP. Glavna mesta biotransformacije so oksidativna razgradnja morfolinonske skupine in hidroliza amidnih vezi. Glede na *in vitro* preizkuse je rivaroksaban substrat transportnih beljakovin P-gp (P-glikoprotein) in Bcrp (*breast cancer resistance protein*).

V humani plazmi je najpomembnejša spojina rivaroksaban v nespremenjeni obliki; pomembnih ali aktivnih presnovkov v krvnem obtoku ni. Sistemski očistek rivaroksabana je približno 10 l/h, kar ga uvršča med spojine z majhnim očistkom. Po intravenski uporabi 1-mg odmerka je razpolovni čas izločanja približno 4,5 ur. Po peroralni uporabi je izločanje omejeno s hitrostjo absorpcije. Rivaroksaban se iz plazme izloči s končnim razpolovnim časom od 5 do 9 ur pri mladih osebah in s končnim razpolovnim časom od 11 do 13 ur pri starejših.

Posebne skupine

Spol

Med bolniki in bolnicami ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Starejša populacija

Koncentracije v plazmi so bile pri starejših bolnikih večje kot pri mlajših. Pri starejših je bila povprečna vrednost AUC približno 1,5-krat večja, predvsem zaradi manjšega (navideznega) celotnega in ledvičnega očistka. Odmerka ni treba prilagajati.

Različne kategorije telesne mase

Zelo nizka ali zelo visoka telesna masa (< 50 kg ali > 120 kg) je le malo (manj kot za 25 %) vplivala na koncentracije rivaroksabana v plazmi. Odmerka ni treba prilagajati.

Razlike med etničnimi skupinami

Med belci, Afroameričani, Latinoameričani, Japonci ali Kitajci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki rivaroksabana.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno cirozo z blago okvaro jeter (klasificirano kot Child-Pugh A) je bila farmakokinetika rivaroksabana le malo spremenjena (v povprečju 1,2-kratno povečanje vrednosti AUC rivaroksabana), skoraj primerljiva s kontrolno skupino zdravih oseb. Pri bolnikih z jetrno cirozo z zmerno okvaro jeter (klasificirano kot Child-Pugh B) se je povprečna vrednost AUC rivaroksabana pomembno povečala za 2,3-krat, v primerjavi z AUC pri zdravih prostovoljcih. Vrednost AUC nevezanega rivaroksabana se je povečala za 2,6-krat. Pri teh bolnikih so opazili tudi zmanjšano izločanje rivaroksabana skozi ledvice, podobno kot pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic.

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Zaviranje aktivnosti faktorja Xa je bilo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter povečano za faktor 2,6 v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Podobno se je podaljšal PČ za faktor 2,1. Bolniki z zmerno okvaro jeter so bili bolj občutljivi na rivaroksaban, kar je razvidno iz strmejšje krivulje farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja med koncentracijo in PČ.

Uporaba zdravila Ribas je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, povezano s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z jetno cirozo razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Z meritvami očistka kreatinina so ugotovili povečanje v izpostavljenosti rivaroksabanu, povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri posameznikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracij rivaroksabana v plazmi (AUC), pri posameznikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) 1,5-kratno povečanje in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) 1,6-kratno povečanje. Ustrezna povečanja farmakodinamičnih učinkov so bila bolj izrazita. Pri posameznikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic je bilo celokupno zaviranje aktivnosti faktorja Xa večje za faktor 1,5, 1,9 in 2,0, v primerjavi z zdravimi prostovoljci. PČ je bil podobno podaljšan za faktor 1,3, 2,2 in 2,4. Podatkov o bolnikih z ledvičnim očistkom <15 ml/min ni.

Ker se rivaroksaban v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi ga lahko odstranili z dializo.

Uporaba zdravila Ribas ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Zdravilo Ribas je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina med 15 - 29 ml/min (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za preprečevanje VTE v odmerku 10 mg enkrat na dan, je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (kar v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmerki) 101 (7 - 273) oz. 14 (4 - 51) mikrogramov/l.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in več farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenili po uporabi širokega razpona odmerkov (od 5 - 30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisal model Emax. Za PČ je bil primernejši linearni model. Naklon krivulje se je pomembno razlikoval glede na uporabljen reagent za merjenje PČ. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih preskušanj II. in III. faze so bili skladni s podatki, ki so jih ugotovili pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih je na izhodiščne vrednosti faktorja Xa in PČ vplival kirurški poseg, kar je povzročilo razliko v naklonu krivulje koncentracije v odvisnosti od PČ med dnevom po kirurškem posegu in dinamičnim ravnovesjem.

Pediatrična populacija

Za primarno preprečevanje VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih odmerkih, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in juvenilne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so bili večinoma posledica pretiranega farmakodinamičnega delovanja rivaroksabana. Pri podganah so pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti opazili povečane plazemske koncentracije IgG in IgA.

Pri podganah niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ki je povezan s farmakološkim delovanjem rivaroksabana (npr. zapleti s krvavitvami). Pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah so opazili embriofetalno toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, multiple svetlejšje lise na površini jeter) in povečano incidenco pogostih malformacij kot tudi spremembe placente. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja potomcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza (E464)
natrijev lavrilsulfat
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

makrogol 3350
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

aluminij/PVC pretisni omoti

škatile z 10 ali 30 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02617/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.07.2019
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 03. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 10. 2023