

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ribas 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Ribas 20 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Ribas 20 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,76 mg laktoze (v obliki monohidrata). Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Ribas 20 mg: rjavo-rdeča, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, z vgravirano oznako "20" na eni strani, ravna na drugi strani, s premerom približno 6,1 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost  $\geq$  75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad.

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 podatkov o uporabi zdravila pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s PE).

#### Pediatrična populacija

Zdravljenje venske tromboembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, in s telesno maso več kot 50 kg, po vsaj 5-dnevnem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih*

Priporočeni odmerek je 20 mg enkrat na dan, kar je tudi največji priporočeni odmerek.

Z uporabo zdravila Ribas je treba nadaljevati dolgoročno pod pogojem, da koristi preprečevanja možganske kapi in sistemske embolije pretehtajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Ribas, ga mora vzeti takoj in naslednji dan nadaljevati z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj isti dan ne vzame dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpuščeni odmerek.

*Zdravljenje DVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne DVT in PE pri odraslih*

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 Ribas 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 izpuščeni odmerek.

*Zdravljenje venske tromboembolije (VTE - venous thromboembolism) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih*

Zdravljenje z zdravilom Ribas pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je treba uvesti po vsaj 5-dnevnem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

Odmerek za otroke in mladostnike se izračuna glede na telesno maso.

- Telesna masa 50 kg ali več

- Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa od 30 do 50 kg
- Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.

Telesno maso otroka je treba spremljati in redno preverjati ustreznost odmerka. Zagotoviti je treba vzdrževanje ustreznega terapevtskega odmerka. Odmerek se sme prilagajati samo glede na spremembo telesne mase.

Zdravljenje mora pri otrocih in mladostnikih trajati vsaj 3 mesece. Zdravljenje se lahko podaljša do 12 mesecev, če je to klinično potrebno. Podatkov, na podlagi katerih bi lahko pri otrocih po šestmesečnem zdravljenju zmanjšali odmerek, ni na voljo. Po 3 mesecih je treba pri vsakem posamezniku oceniti razmerje med koristmi in tveganjem nadaljevanja zdravljenja; upoštevati je treba tveganje za ponovno trombozo v primerjavi z možnim tveganjem za krvavitve.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora izpuščeni odmerek vzeti takoj, ko to opazi, vendar še isti dan. Če to ni mogoče, naj bolnik odmerek izpusti in nadaljuje z naslednjim odmerkom, kot je predpisano. Bolnik naj ne vzame dvojnega odmerka, da nadomesti izpuščeni odmerek.

#### *Prehod z antagonistov vitamina K (VKA - vitamin K antagonist) na rivaroksaban*

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:  
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Ribas, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*)  $\leq 3,0$ .
- Zdravljenje DVT, PE in preprečevanje ponovne DVT in PE pri odraslih ter zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih:  
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Ribas, ko je  $INR \leq 2,5$ .

Vrednosti INR so pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z antagonisti vitamina K na zdravljenje z zdravilom Ribas, lažno povišane po jemanju zdravila Ribas. Določanje vrednosti INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulacijskega učinka zdravila Ribas, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

#### *Prehod z rivaroksabana na antagoniste vitamina K (VKA)*

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).

#### Pediatrični bolniki

Otroci, pri katerih zdravilo Ribas zamenjajo z antagonisti vitamina K, morajo nadaljevati z jemanjem zdravila Ribas še 48 ur po prvem odmerku antagonistov vitamina K. Po 2 dneh sočasne uporabe zdravil je treba pred naslednjim načrtovanim odmerkom zdravila Ribas določiti vrednost INR. Dokler ni vrednost  $INR \geq 2,0$  se svetuje nadaljevanje sočasne uporabe zdravila Ribas in antagonistov vitamina K. Ko se zdravilo Ribas preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Ribas (glejte zgoraj in poglavje 4.5).

### *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

Odrasli:

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).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

- Za preprečevanje možganske kapi ali sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).
- Za zdravljenje DVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne DVT in PE: 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.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija:

- Otroci in mladostniki z blago okvaro ledvic (glomerulna filtracija 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): glede na podatke za odrasle in omejene podatke za pediatrične bolnike odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).
- Otroci in mladostniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): uporabe zdravila Ribas se ne priporoča, saj kliničnih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

#### 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). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

#### Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### Telesna masa

Odmerka za odrasle ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Za pediatrično populacijo se odmerek določi glede na telesno maso.

### Spol

Odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Zdravilo Ribas se lahko uvede ali uporabi za nadaljnje zdravljenje pri bolnikih, ki bodo morda potrebovali kardioverzijo.

Pri bolnikih, pri katerih bo kardioverzija vodena s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulanti, je treba zdravljenje z zdravilom Ribas začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije (glejte poglavji 5.1 in 5.2). **Pri vseh bolnikih** je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik vzel zdravilo Ribas tako, kot je predpisano. Pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo je treba upoštevati uveljavljene smernice/priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje.

### Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena perkutana koronarna intervencija (PCI - Percutaneous Coronary Intervention) z vstavitvijo žilne opornice

Obstajajo maloštevilne izkušnje o uporabi zmanjšane odmerka rivaroksabana 15 mg enkrat na dan (ali rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic [očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min]) skupaj z zaviralcem P2Y12 do največ 12 mesecev pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, in pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ribas pri otrocih, starih od 0 do < 18 let, nista bili dokazani za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Podatkov ni na voljo, zato se uporabe zdravila Ribas pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

### Način uporabe

#### Odrasli

peroralna uporaba

Tablete je treba vzeti skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

#### Zdrobljene tablete

Pri bolnikih, ki cele tablete ne morejo pogoltniti, lahko tableto zdravila Ribas tik pred peroralno uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali jabolčno čežano. Po zaužitju zdrobljene 15-mg ali 20-mg filmsko obložene tablete zdravila Ribas mora odmerku nemudoma slediti obrok hrane.

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

#### Otroci in mladostniki s telesno maso več kot 50 kg

Zdravilo Ribas je namenjeno za peroralno uporabo.

Bolniku je treba svetovati, naj tableto zaužije s tekočino. Vzeti jo mora tudi s hrano (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba vzeti približno na vsakih 24 ur.

Če bolnik odmerek takoj po prejemu izpljune ali ga v 30 minutah po prejemu izbruha, mu je treba dati nov odmerek. Če pa bolnik začne bruhati več kot 30 minut po prejemu odmerka, se odmerka ne sme ponovno dati, naslednji odmerek pa je treba vzeti tako kot je načrtovano.

Tablete se ne sme deliti, da bi pridobili manjši odmerek.

## **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, nizkomolekularnimi 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, pozorno opazovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno pri stanjih, kjer je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Ribas 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).

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).

##### *Pediatrična populacija*

Podatki o otrocih s trombozo možganskih ven in venskih sinusov, ki imajo okužbo osrednjega živčevja, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Pred in med zdravljenjem z rivaroksabanom je treba skrbno oceniti tveganje za krvavitve.

#### Okvara ledvic

Pri odraslih 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).

Zdravilo Ribas je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana (glejte poglavje 4.5).

Uporabe zdravila Ribas se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Uporaba zdravila Ribas ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (kot so ketokonazol, itraconazol, 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. Kliničnih podatkov o sočasni sistemski uporabi zdravila z močnim zaviralnim delovanjem na CYP 3A4 in P-gp pri otrocih ni na voljo (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 antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistami vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

#### Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice

Na voljo so klinični podatki iz intervencijske študije s primarnim ciljem oceniti varnost pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice. Podatkov o učinkovitosti pri tej populaciji je malo (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Podatkov za takšne bolnike, ki imajo v anamnezi tudi možgansko kap/prehodni ishemični napad (TIA - *Transient Ischaemic Attack*), ni na voljo.

#### 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 pooperativno 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 antikoagulanti, ali pri bolnikih, ki naj bi dobili antikoagulate za tromboprofilakso. Kliničnih izkušenj z uporabo rivaroksabana v odmerku 20 mg v teh situacijah ni.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve, povezanega s sočasno uporabo rivarokasabana in nevraksialne (epiduralne/spinalne) anestezije ali spinalne punkcije, upoštevajte farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavljanje ali odstranjevanje epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen (glejte poglavje 5.2). Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan in ga je treba oceniti glede na nujnost diagnostičnega postopka.

Za odstranitev epiduralnega katetra in glede na splošne farmakokinetične lastnosti mora po zadnji uporabi rivaroksabana preteči vsaj 2-kratni razpolovni čas tj. najmanj 18 ur pri mlajših bolnikih in 26 ur pri starejših bolnikih (glejte poglavje 5.2). Po odstranitvi katetra mora preteči vsaj 6 ur do naslednjega odmerka rivaroksabana.

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

Podatkov o času vstavitve ali odstranitve nevraksialnega katetra pri otrocih, ki prejemajo zdravilo Ribas, ni na voljo. V teh primerih je treba prekiniti dajanje rivaroksabana in razmisliti o kratkodelujočem parenteralnem antikoagulacijskem zdravilu.

#### Priporočila za odmerjanje pred invazivnimi postopki in kirurškimi posegi in po njih

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Ribas 20 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 lečečega 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 rivaroksabana (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 rivaroksabanom 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 laktaze 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**

Obseg interakcij pri pediatrični populaciji ni znan. Pri pediatrični populaciji je treba upoštevati spodaj navedene podatke o interakcijah, ki so bili pridobljeni pri odraslih, in opozorila v poglavju 4.4.

#### Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivaroksabana 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 rivaroksabana ter 1,7-kratnega/1,6-kratnega povečanja povprečne  $C_{max}$  rivaroksabana s pomembnim povečanjem farmakodinamičnih učinkov, kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitve. Zato uporaba zdravila Ribas ni priporočljiva pri bolnikih, ki so 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.

### 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/prekinitivjo 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 preskušanih bolnikov, skupni dnevni odmerek in najdaljši čas zdravljenja v kliničnih študijah III. faze pri odraslih in otrocih**

<b>Indikacija</b>	<b>Število bolnikov*</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>	<b>Najdaljši čas zdravljenja</b>
Preprečevanje venske tromboze (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, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	329	Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi DVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
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 krvavitv\* in anemij pri bolnikih, izpostavljenih rivaroksabanu, iz vseh zaključenih študij III. Faze pri odraslih in otrocih**

<b>Indikacija</b>	<b>Katera koli krvavitev</b>	<b>Anemija</b>
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 years*** #

\* 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 preskušanjih 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
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) <sup>A</sup> , trombocitopenija			
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
<b>Bolezni živčevja</b>				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
<b>Očesne bolezni</b>				
krvavitev v očesu (tudi krvavitev v očesni veznici)				
<b>Srčne bolezni</b>				
	tahikardija			
<b>Žilne bolezni</b>				
hipotenzija, hematoma				
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
<b>Bolezni prebavil</b>				
krvavitev iz dlesni, krvavitev v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje <sup>A</sup> , driska, bruhanje <sup>A</sup>	suha usta			
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi <sup>A</sup> ,	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti		

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
	povečane vrednosti GGT <sup>A</sup>	ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaji, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
bolečine v udih <sup>A</sup>	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom ( <i>compartment syndrome</i> ), sekundarno po krvavitvi
<b>Bolezni sečil</b>				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija <sup>B</sup> ), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi) <sup>A</sup>				odpoved ledvic/sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
zvišana telesna temperatura <sup>A</sup> , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	splošno slabo počutje	lokaliziran edem <sup>A</sup>		
<b>Preiskave</b>				
	povečane vrednosti LDH <sup>A</sup> , povečane vrednosti lipaze <sup>A</sup> , povečane vrednosti amilaze <sup>A</sup>			
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>				
krvavitve po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitve iz rane),		vaskularna psevdanevrizma <sup>C</sup>		



Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>				

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 aterosklozičnih 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 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. 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.

#### Pediatrična populacija

##### *Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE*

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih o varnosti iz odprtih, nadzorovanih študij, dveh II. faze in ene III. faze, pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18 leta starosti. Izsledki glede varnosti za rivaroksaban in primerjalno zdravilo v različnih pediatričnih starostnih skupinah so bili na splošno podobni. Na splošno je bil profil varnosti pri 412 otrocih in mladostnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji, in dosleden pri vseh starostnih podskupinah, čeprav je ocena omejena na majhno število bolnikov.

Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi pogosteje poročali o glavobolu (zelo pogosti, 16,7 %), zvišani telesni temperaturi (zelo pogosti, 11,7 %), epistaksi (zelo pogosti, 11,2 %), bruhanju (zelo pogosti, 10,7 %), tahikardiji (pogosti, 1,5 %), povečani vrednosti bilirubina (pogosti, 1,5 %) in povečani vrednosti konjugiranega bilirubina (občasni, 0,7 %). Kot pri odrasli populaciji so menoragijo opazili pri 6,6 % (pogosti) mladostnic po menarhi. Trombocitopenija, ki so jo opazili v obdobju trženja pri odrasli populaciji, je bila v pediatričnih kliničnih študijah pogosta (4,6 %). Pri pediatričnih bolnikih so bili neželeni učinki zdravila pretežno blagi do zmerni.

#### 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 Javno agencijo 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odraslih so poročali 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). Podatki pri otrocih so omejeni. Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez nadaljnjega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več pri odraslih, vendar podatkov o uporabi supratrapevtskih odmerkov pri otrocih ni.

Za odrasle je na voljo specifična protiučinkovina (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana, kar pa pri otrocih ni bilo dokazano (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 s krvavitvijo, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana pri odraslih je približno od 5 do 13 ur. Razpolovni čas pri otrocih, ki so ga ocenili na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja (popPK - *population pharmacokinetic modelling*), je krajši (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 krvavitev, 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 specifičnejše prokoagulacijske protiučinkovine, kot so koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *prothrombin complex concentrate*), koncentrat aktiviranega 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 odraslih in otrocih, 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 krvavitev 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 odraslih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksaminsko kislino in ni nobenih

izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejema-  
majo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmopresina pri osebah, ki prejema-  
jo 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 reagentne, 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, ki so prejeli rivaroksaban za zdravljenje DVT in PE in preprečevanje ponovne DVT in PE, so bili percentili 5/95 za PČ (Neoplastin) od 2 do 4 ure po zaužitju tablete (tj. v času največjega učinka) za odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan v razponu od 17 do 32 sekund in za odmerek 20 mg rivaroksabana enkrat na dan v razponu od 15 do 30 sekund. Pri najnižji koncentraciji so bili percentili 5/95 za odmerek 15 mg dvakrat na dan (od 8 do 16 ur po zaužitju tablete) v razponu od 14 do 24 sekund in za odmerek 20 mg enkrat na dan (od 18 do 30 ur po zaužitju tablete) v razponu od 13 do 20 sekund.

Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so prejeli rivaroksaban za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije, so bili percentili 5/95 za PČ (Neoplastin) od 1 do 4 ure po zaužitju tablete (tj. v času največjega učinka) pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg enkrat na dan, v razponu od 14 do 40 sekund in pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, zdravljenih z odmerkom 15 mg enkrat na dan, v razponu od 10 do 50 sekund. Pri najnižji koncentraciji so bili percentili 5/95 pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg enkrat na dan (od 16 do 36 ur po zaužitju tablete), v razponu od 12 do 26 sekund in pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, zdravljenih z odmerkom 15 mg enkrat na dan, v razponu od 12 do 26 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).

#### Pediatrična populacija

Testi PČ (Neoplastin), aPTČ in anti-FXa (s kalibriranim kvantitativnim merjenjem) kažejo tesno povezanost s plazemskimi koncentracijami pri otrocih. Korelacija med anti-FXa in koncentracijami v plazmi je linearna z naklonom blizu 1. Pojavijo se lahko posamezna neskladja z večjimi ali manjšimi vrednostmi anti-FXa v primerjavi z ustreznimi koncentracijami v plazmi. Med kliničnim zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko koncentracije rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem anti-FXa v mikrogramih/l (glejte preglednico 13 v poglavju 5.2 za razpone opaženih koncentracij rivaroksabana v plazmi pri otrocih). Kadar se test anti-FXa uporablja za določitev koncentracij rivaroksabana v plazmi pri otrocih, je treba upoštevati spodnjo mejo določljivosti. Prag za učinkovitost ali z varnostjo povezane dogodke ni bil določen.

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo*

Klinični program rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. V ključni dvojno slepi klinični študiji ROCKET AF je bilo 14.264 bolnikov razvrščenih ali v skupino, ki je prejela rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom kreatinina od 30 - 49 ml/min) ali v skupino, ki je prejela varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0). Povprečni čas zdravljenja je bil 19 mesecev; celokupno pa je zdravljenje trajalo do 41 mesecev. 34,9 % bolnikov je prejelo acetilsalicilno kislino in 11,4 % bolnikov je bilo zdravljenih z antiaritmiki III. razreda, vključno z amiodaronom.

Rivaroksaban je bil neinferoren varfarinu glede primarnega opazovanega izida, možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja. V preiskovani populaciji, ki je bila zdravljena po protokolu, sta se možganska kap ali sistemska embolija pojavili pri 188 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (1,71 % na leto) in pri 241 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,16 % na leto) (razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) 0,79; 95 % IZ 0,66 - 0,96;  $p < 0,001$  za neinferiornost). V populaciji vseh randomiziranih bolnikov so se glede na statistično analizo ITT (*intention to treat*) primarni dogodki pojavili pri 269 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (2,12 % na leto) in pri 306 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,42 % na leto) (razmerje tveganja 0,88; 95 % IZ 0,74 - 1,03;  $p < 0,001$  za neinferiornost;  $p = 0,117$  za superiornost). Izsledki glede sekundarnih opazovanih izidov, kot so jih preskušali po hierarhičnem vrstnem redu v ITT analizi, so prikazani v preglednici 4.

Med bolniki, ki so prejeli varfarin, je bil INR v terapevtskih mejah (od 2,0 do 3,0) povprečno 55 % časa (mediana 58 %; interkvartilni razpon od 43 do 71). Učinek rivaroksabana se ni razlikoval v vrednosti TTR (*Time in Target INR* v razponu od 2,0 do 3,0) v enakomerno velikih kvartilih ( $p = 0,74$  za interakcije). V najvišji kvartili glede na sredino je bilo razmerje tveganja (HR) z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,74 (95 % IZ 0,49 - 1,12).

Incidenca glavnega izida varnosti (velike in klinično pomembne majhne krvavitve) je bila podobna v obeh skupinah bolnikov (glejte preglednico 5).

**Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze ROCKET AF**

Populacija preiskovancev	ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo		
	<b>rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic)</b>  <b>število dogodkov (100 bolnikov-let)</b>	<b>varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0)</b>  <b>število dogodkov (100 bolnikov-let)</b>	<b>razmerje tveganja (HR) (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test za superior- nost</b>
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja in vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Možganska kap, sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Možganska kap	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Sistemska embolija izven osrednjega živčevja	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Miokardni infarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Preglednica 5: Izsledki glede varnosti iz klinične študije III. faze ROCKET AF**

Populacija preiskovancev	Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo <sup>a)</sup>		
	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0)	razmerje tveganja (95- odstotni interval zaupanja) vrednost p
	število dogodkov (100 bolnikov-let)	število dogodkov (100 bolnikov-let)	
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Velike krvavitve	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Smrt zaradi krvavitve*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krvavitve v kritične organe*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakranialna krvavitev*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klinično pomembne majhne krvavitve	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) populacija preiskovancev za oceno varnosti zdravljenja, na zdravljenju

\* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska (“single-arm”), postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) s centralnim ocenjevanjem izidov, ki so vključevali trombembolične dogodke in velike krvavitve. V študijo je bilo vključenih 6.704 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja (CNS) v klinični praksi. V študiji XANTUS je bila povprečna vrednost ocene CHADS2 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo CHADS2 in oceno HAS-BLEDv študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Velike krvavitve so se pojavile pri 2,1 na 100 bolnikov-let. O krvavitvi s smrtnim izidom so poročali pri 0,2 na 100 bolnikov-let in o intrakranialni krvavitvi pri 0,4 na 100 bolnikov-let. Možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja je bila zabeležena pri 0,8 na 100 bolnikov-let.

Ta opažanja 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 162 000 bolnikov iz štirih

držav, je bil rivaroksaban predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za ishemično možgansko kap je bila 0,70 (95 % IZ 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,43 (95 % IZ 0,31–0,59) za intrakranialne krvavitve, 1,04 (95 % IZ 0,65–1,66) za gastrointestinalne krvavitve, 0,41 (95 % IZ 0,31–0,53) za urogenitalne krvavitve in 0,40 (95 % IZ 0,25–0,65) za druge krvavitve.

#### Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Izvedena je bila prospektivna, randomizirana, odprta, za ocenjevalce slepa, raziskovalna multicentrična študija (X-VERT) pri 1.504 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki so ali niso bili predhodno zdravljeni s peroralnimi antikoagulantami). Primerjali so uporabo rivaroksabana proti uporabi prilagojenih odmerkov VKA (randomizirano 2:1) pri preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov. Opravili so TEE-vodeno (1 - 5 dni predhodnega zdravljenja) ali konvencionalno kardioverzijo (najmanj tri-tedensko predhodno zdravljenje). Primarni opazovani izid učinkovitosti (vse možganske kapi, prehodni ishemični napadi, sistemske embolije izven osrednjega živčevja, miokardni infarkti (MI) ali kardiovaskularne smrti) se je pojavil pri 5 (0,5 %) bolnikih, v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 978) in 5 (1,0 %) bolnikih, v skupini, ki je prejela VKA (n = 492; razmerje tveganja 0,50; 95 % interval zaupanja 0,15 – 1,73; modificirana ITT populacija). Primarni izid varnosti (velike krvavitve) se je pojavil pri 6 (0,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 988), in pri 4 bolnikih (0,8 %) v skupini, ki je prejela VKA (n = 499) (razmerje tveganja 0,76; 95 % interval zaupanja 0,21 – 2,67; varnostna populacija). Ta raziskovalna študija je pokazala primerljivo učinkovitost in varnost med uporabo rivaroksabana in VKA pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo.

#### Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice

Izvedena je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija (PIONEER AF-PCI) pri 2.124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih so opravili PCI z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni. Primerjali so varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enega režima zdravljenja z VKA. Bolnike so naključno razdelili po shemi 1:1:1 za skupno 12 mesecev zdravljenja. Bolniki z anamnezo možganske kapi/TIA so bili izključeni.

Skupina 1 je prejela rivaroksaban v odmerku 15 mg enkrat na dan (10 mg enkrat na dan pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 – 49 ml/min) in zaviralec P2Y12. Skupina 2 je prejela rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (*dual antiplatelet therapy* - dvotirno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopido-grel v odmerku 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y12] in majhen odmerek acetilsalicilne kisline). Tak režim zdravljenja je trajal 1, 6 ali 12 mesecev, čemur je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 - 49 ml/min) enkrat na dan in majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke VKA in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, čemur je sledilo zdravljenje s prilagojenimi odmerki VKA in majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline.

Primarni izid varnosti, dogodki klinično pomembnih krvavitev, se je pojavil pri 109 (15,7 %) bolnikih v skupini 1, 117 (16,6 %) bolnikih v skupini 2 in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 3 (razmerje tveganja 0,59; 95 % IZ 0,47 – 0,76;  $p < 0,001$  oziroma razmerje tveganja 0,63; 95 % IZ 0,50 – 0,80;  $p < 0,001$ ). Sekundarni opazovani izid, ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki (kardiovaskularna smrt, srčni infarkt ali možganska kap), se je pojavil pri 41 (5,9 %) bolnikih v skupini 1, 36 (5,1 %) bolnikih v skupini 2 in 36 (5,2 %) bolnikih v skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje števila dogodkov klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z VKA pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice.

Primarni cilj študije PIONEER AF-PCI je bila ocena varnosti. Podatkov o učinkovitosti (vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov) pri tej populaciji je malo.

#### *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 ( $\geq 2,0$ ). 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 6) je pokazala, da je rivaroksaban neinferoren zdravljenju s kombinacijo enoksaparina in antagonist vitamina K glede primarnega izida učinkovitosti ( $p < 0,0001$  (test neinferiornosti); razmerje tveganja: 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 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>3.449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo</b>	
<b>Odmerjanje in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban<sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=1.731</b>	<b>enoksaparin/VKA<sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=1.718</b>
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 %)

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

<sup>b)</sup> 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 2,0); razmerje tveganja: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superiornost)

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 7) 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 7: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein PE**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE</b>	
<b>Odmerjanje in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=2.419</b>	<b>enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=2.413</b>
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 %)

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

<sup>b)</sup> 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 8).

**Preglednica 8: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz analize zbranih podatkov iz kliničnih študij III. faze Einstein DVT in Einstein PE**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>8.281 bolnikov z akutno simptomatsko DVT ali PE</b>	
<b>Odmerjanje in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=4.150</b>	<b>enoksaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev n=4.131</b>
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 9) 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 9: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Extension**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>1.197 bolnikov je nadaljevalo zdravljenje in preprečevanje ponovne venske tromboembolije</b>	
<b>Odmerjanje in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban<sup>a)</sup> 6 ali 12 mesecev n=602</b>	<b>placebo 6 ali 12 mesecev n=594</b>
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 %)
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 10) 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 10: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Choice**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>3.396 bolnikov je nadaljevalo s preprečevanjem ponovne venske trombembolije</b>		
<b>Odmerjanje</b>	<b>rivaroxaban 20 mg enkrat na dan n=1.107</b>	<b>rivaroxaban 10 mg enkrat na dan n=1.127</b>	<b>acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N=1.131</b>
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 0,0 %	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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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)

<sup>+</sup> 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)

<sup>++</sup> 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 pti 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 0,4 - 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.

### Pediatrična populacija

#### Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

Skupno 727 otrok s potrjeno akutno VTE, od katerih jih je 528 prejelo rivaroksaban, so preučevali v šestih odprtih, multicentričnih pediatričnih študijah. Na telesno maso prilagojeno odmerjanje pri bolnikih od rojstva do manj kot 18 leta starosti je povzročilo izpostavljenosti rivaroksabanu, podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih z GVT, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan, in so bile potrjene v študiji III. faze (glejte poglavje 5.2).

Študija III. faze EINSTEIN Junior je bila randomizirana, z učinkovino nadzorovana, odprta multicentrična klinična študija pri 500 pediatričnih bolnikih (starih od rojstva do < 18 let) s potrjeno akutno VTE.

Vključenih je bilo 276 otrok, starih od 12 do < 18 let, 101 otrok, starih od 6 do < 12 let, 69 otrok, starih od 2 do < 6 let, in 54 otrok, starih < 2 leti.

Indeksne VTE so bile razvrščene kot VTE zaradi centralnega venskega katetra (CVC-VTE - *central venous catheter-related VTE*); 90/335 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban, 37/165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo), tromboza možganskih ven in venskih sinusov (CVST – *cerebral vein and sinus thrombosis*); 74/335 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban, 43/165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo) ter vse druge, vključno z DVT in PE (ne-CVC-VTE); 171/335 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban, 85/165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo). Najpogosteje opažena indeksna tromboza pri otrocih, starih od 12 do < 18 let, je bila ne-CVC-VTE pri 211 (76,4 %); pri otrocih, starih od 6 do < 12 let je bila CVST pri 48 (47,5 %), pri otrocih, starih od 2 do < 6 let je bila CVST pri 35 (50,7 %), in pri otrocih, starih < 2 leti, je bila CVC-VTE pri 37 (68,5 %). V skupini, ki je prejela rivaroksaban, ni bilo otroka < 6 mesecev s CVST. 22 bolnikov s CVST je imelo okužbo osrednjega živčevja (13 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban in 9 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo).

VTE so izzvali stalni, prehodni ali oboje, stalni in prehodni, dejavniki tveganja pri 438 (87,6 %) otrocih.

Bolniki so prejeli začetno zdravljenje s terapevtskimi odmerki nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularnega heparina ali fondaparinuksa, ki je trajalo vsaj 5 dni, in so bili naključno razporejeni v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela na telesno maso prilagojene odmerke rivaroksabana ali skupino s primerjalnim zdravilom (heparini, antagonisti vitamina K) v glavnem 3-mesečnem študijskem obdobju zdravljenja (1 mesec za otroke < 2 leti s CVC-VTE). Po koncu glavnega študijskega obdobja zdravljenja so diagnostični test s slikanjem, pridobljen ob izhodišču, ponovili, če je bilo to klinično izvedljivo. Zdravljenje s preskušanim zdravilom je bilo mogoče na tej točki ustaviti, ali po presoji raziskovalca nadaljevati še do skupno 12 mesecev (za otroke < 2 leti s CVC-VTE pa do skupno 3 mesecev).

Primarni izid učinkovitosti je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni varnostni izid je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve (CRNMB - *clinically relevant non-major bleeding*). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izid učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

Ponovne VTE so se v skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban, pojavile pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 5 od 165 bolnikov. O dogodku, ki so ga sestavljale velike krvavitve in CRNMB, so poročali pri 10 od 329 bolnikov (3 %), zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 3 od 162 bolnikov (1,9 %), zdravljenih s primerjalnim zdravilom. O čisti klinični koristi (simptomatska ponovna VTE z velikimi krvavitvami) so poročali v skupini, ki je prejela rivaroksaban, pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 7 od 165 bolnikov. Pri ponovnem slikanju je bilo breme strdkov normalizirano pri 128 od 335 bolnikov v skupini, zdravljeni z rivaroksabanom, in pri 43 od 165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo. Ti izsledki so bili podobni med starostnimi skupinami. Katero koli nujno zdravljenje krvavitev je bilo potrebno pri 119 otrocih (36,2 %) v skupini, ki je prejela rivaroksaban, in pri 45 otrocih (27,8 %) v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo.

#### **Preglednica 11: Izsledki glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja**

Dogodek	rivaroksaban N = 335*	primerjalno zdravilo N = 165*
Ponovna VTE (primarni opazovani dogodek za učinkovitost)	4 (1,2 %, 95 % IZ 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % IZ 1,2 % - 6,6 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje pri ponovnem slikanju	5 (1,5 %, 95 % IZ 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % IZ 1,6 % - 7,6 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje + brez spremembe pri ponovnem slikanju	21 (6,3 %, 95 % IZ 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % IZ 7,3 % - 17,4 %)
Normalizacija pri ponovnem slikanju	128 (38,2 %, 95 % IZ 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % IZ 19,8 % - 33,0 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + velika krvavitev (čista klinična korist)	4 (1,2 %, 95 % IZ 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % IZ 2,0 % - 8,4 %)
Smrtna ali nesmrtna pljučna embolija	1 (0,3 %, 95 % IZ 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % IZ 0,0 % - 3,1 %)

\* FAS= polni nabor podatkov za analizo (ang. *full analysis set*), vsi randomizirani otroci

## Preglednica 12: Izsledki glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

	rivaroksaban N = 329*	primerjalno zdravilo N = 162*
Sestavljen dogodek: velika krvavitev + CRNMB (primarni opazovani dogodek za varnost)	10 (3,0 %, 95 % IZ 1,6% - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % IZ 0,5 % - 5,3 %)
Velika krvavitev	0 (0,0 %, 95 % IZ 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % IZ 0,2 % - 4,3 %)
Krvavitev, ki jo je treba nujno zdraviti	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

SAF= nabor podatkov za analizo varnosti (ang. *safety analysis set*), vsi randomizirani otroci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila

Profil učinkovitosti in varnosti rivaroksabana je bil pri pediatrični populaciji z VTE v veliki meri podoben kot pri odrasli populaciji z DVT/PE, čeprav je bil delež oseb s katero koli krvavitvijo večji pri pediatrični populaciji z VTE v primerjavi z odraslo populacijo z DVT/PE.

### 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 kardiolipinu 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

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih pri odraslih.

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.

Zaradi zmanjšane obsega absorpcije je bila za 20-mg tableto, zaužito na tešče, določena biološka uporabnost 66 %. Kadar so tablete rivaroksabana v odmerku 20 mg dajali skupaj s hrano, so opazili povečanje povprečne vrednosti AUC za 39 % v primerjavi z jemanjem na tešče, kar kaže na skoraj popolno absorpcijo in visoko biološko uporabnost. Zdravilo Ribas 15 mg in 20 mg je treba jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana na tešče je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri tabletah rivaroksabana v odmerkih 10 mg, 15 mg in 20 mg pokazala sorazmernost z odmerkom. Pri večjih odmerkih rivaroksabana je absorpcija odvisna od raztapljanja. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta.

Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna z interindividualno variabilnostjo (koeficient variacije %) v razponu od 30 % do 40 %.

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.

#### *Pediatrična populacija*

Otroci so prejeli tablete ali peroralno suspenzijo rivaroksabana med hranjenjem ali takoj po hranjenju ali vnosu hrane z običajno postreženo tekočino za zagotovitev ustreznega odmerjanja pri otrocih. Tako kot pri odraslih se rivaroksaban tudi pri otrocih hitro absorbira po peroralnem dajanju v obliki tablet ali zrnc za peroralno suspenzijo. Razlik v hitrosti absorpcije ali obsegu absorpcije med tabletami in zrnci za peroralno suspenzijo niso opazili. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju otrokom ni na voljo, tako da absolutna biološka uporabnost rivaroksabana pri otrocih ni znana. Ugotovili so zmanjšanje relativne biološke uporabnosti pri povečanih odmerkih (v mg/kg telesne mase), kar kaže na omejitve absorpcije pri večjih odmerkih, tudi če se jemljejo skupaj s hrano. 20 mg tablete rivaroksabana je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je pri odraslih velika (približno od 92 do 95 %). V glavnem se veže na serumski albumin. Volumen porazdelitve je zmerno velik;  $V_{ss}$  je približno 50 litrov.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o vezavi rivaroksabana na plazemske beljakovine, specifične za otroke, ni. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju rivaroksabana otrokom ni na voljo. Vrednost  $V_{ss}$ , ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri otrocih (razpon starosti od 0 do < 18 let) po peroralni uporabi rivaroksabana, je odvisna od telesne mase in jo je mogoče opisati z alometrično funkcijo, pri čemer je povprečje 113 l za osebe s telesno maso 82,8 kg.

#### Biotransformacija in izločanje

Pri odraslih se približno dve tretjini uporabljenega odmerka rivaroksabana 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.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o presnovi, specifičnih za otroke, ni na voljo. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju rivaroksabana otrokom ni na voljo. Vrednost Cl, ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri otrocih (razpon starosti od 0 do < 18 let) po peroralni uporabi rivaroksabana, je odvisna od telesne mase in jo je mogoče opisati z alometrično funkcijo s povprečjem 8 l/h za osebe s telesno maso 82,8 kg. Geometrične povprečne vrednosti za dispozijsko razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ), ocenjeno na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja, se zmanjšujejo glede na starost (manjše pri nižji starosti) in so v razponu od 4,2 h pri mladostnikih do približno 3 h pri otrocih, starih od 2 do 12 let, do 1,9 h pri otrocih, starih od 0,5 do < 2 leti in do 1,6 h pri otrocih, starih manj kot 0,5 leta.

#### Posebne skupine

##### *Spol*

Med odraslimi bolniki in bolnicami ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki. V eksplorativni (odkrivalni) analizi niso odkrili pomembnih razlik v izpostavljenosti rivaroksabanu med dečki in deklicami.

##### *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.

##### *Skupine glede na telesno maso*

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

Pri otrocih se rivaroksaban odmerja glede na telesno maso. V eksplorativni (odkrivalni) analizi niso odkrili pomembnega vpliva premajhne telesne mase ali debelosti na izpostavljenost rivaroksabanu pri otrocih.

##### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

V eksplorativni (odkrivalni) analizi niso odkrili pomembnih medetičnih razlik v izpostavljenosti rivaroksabanu med japonskimi, kitajskimi ali azijskimi otroki zunaj Japonske in Kitajske v primerjavi z zadevno celotno pediatrično populacijo.

##### *Okvara jeter*

Pri odraslih 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 strmejše 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 jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavje 4.3).

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

#### *Okvara ledvic*

Pri odraslih so z meritvami očistka kreatinina 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).

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, starih 1 leto ali več, z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ni na voljo.

#### Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za zdravljenje akutne DVT v odmerku 20 mg enkrat na dan, je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmerki) 215 (22 - 535) oziroma 32 (6 - 239) mcg/l.

Pri pediatričnih bolnikih z akutno VTE, ki so prejeli odmerek rivaroksabana, prilagojen glede na telesno maso, z izpostavljenostjo, podobno kot pri odraslih bolnikih z DVT, ki so prejeli dnevni odmerek 20 mg enkrat na dan, so povprečne geometrične koncentracije (90-odstotni interval) v časovnih intervalih vzorčenja, ki so predstavljali približno največjo in najmanjšo koncentracijo med intervalom odmerjanja, povzete v preglednici 13.

**Preglednica 13: Povzetek statistike (geometrično povprečje (90-odstotni interval)) koncentracije rivaroksabana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (mikrogramov/l) glede na režim odmerjanja in starost**

Časovni intervali								
<b>enkrat na dan</b>	<b>n</b>	<b>12-&lt; 18 let</b>	<b>n</b>	<b>6-&lt; 12 let</b>				
2,5 - 4 h kasneje	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20 - 24 h kasneje	151	20,6 (5,69 - 66,5)	24	15,9 (3,42 - 45,5)				
<b>dvakrat na dan</b>	<b>n</b>	<b>6-&lt; 12 let</b>	<b>n</b>	<b>2-&lt; 6 let</b>	<b>n</b>	<b>0,5-&lt; 2 let</b>		
2,5 - 4 h kasneje	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.i.		
10 - 16 h kasneje	33	26,0 (7,99 - 94,9)	37	22,2 (0,25 - 127)	3	10,7 (n.i. - n.i.)		
<b>trikrat na dan</b>	<b>n</b>	<b>2-&lt; 6 let</b>	<b>n</b>	<b>od rojstva do &lt; 2 let</b>	<b>n</b>	<b>0,5-&lt; 2 let</b>	<b>n</b>	<b>od rojstva do 0,5 let</b>
0,5 - 3 h kasneje	5	164,7 (108 - 283)	25	111,2 (22,9 - 320)	13	114,3 (22,9 - 346)	12	108,0 (19,2 - 320)
7 - 8h kasneje	5	33,2 (18,7 - 99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5 - 65,6)	11	16,1 (1,03 - 33,6)

n.i. = ni izračunano

Vrednosti pod spodnjo mejo določljivosti (LLOQ - *lower limit of quantification*) so nadomestili z 1/2 LLOQ za statistični izračun (LLOQ = 0,5 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  $E_{max}$ . 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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nista bili dokazani za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

**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.

Rivaroksaban so testirali pri mladih podganah, zdravljenih do 3 mesece. Zdravljenje, ki so ga začeli 4. dan po skotitvi je pokazalo periinsularne krvavitve, ki niso bile povezane s povečevanjem odmerka. Toksičnosti, specifične za tarčne organe, niso opazili.

## **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

Zdravilo Ribas 20 mg: škatle z 28 ali 98 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/19/02617/005-009

**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