

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Grindeks 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26,51 mg laktoze (v obliki monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnate, okrogle, filmsko obložene tablete z rahlo ukrivljeno gladko površino in oznako »10« na eni strani.

Premer tablete je približno 6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4 glede podatkov o uporabi zdravila pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s PE).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Prvi odmerek naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu, če je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Trajanje zdravljenja je odvisno od tveganja za vensko trombembolijo pri posameznem bolniku, kar je določeno z vrsto ortopedskega kirurškega posega.

- Pri bolnikih z opravljenim večjim kirurškim posegom na kolku se priporoča 5-tedensko zdravljenje.
- Pri bolnikih z opravljenim večjim kirurškim posegom na kolenu se priporoča 2-tedensko zdravljenje.

Če bolnik izpusti odmerek, mora zdravilo Rivaroksaban Grindeks vzeti takoj, ko se spomni in naslednji dan nadaljevati z jemanjem enkrat na dan kot prej.

*Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE*

Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je prve tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg enkrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE.

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

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

Trajanje zdravljenja in izbiro odmerka je treba po skrbni oceni koristi zdravljenja in tveganja za krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

	Časovno obdobje	Režim odmerjanja	Skupni dnevni odmerek
Zdravljenje in preprečevanje ponovne GVT 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 GVT in PE	po zaključku vsaj 6-mesečnega zdravljenja GVT ali PE	10 mg enkrat na dan ali 20 mg enkrat na dan	10 mg ali 20 mg

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Rivaroksaban Grindeks v času zdravljenja, ko jemlje tablete v odmerku 15 mg dvakrat na dan (1. do 21. dan), ga mora vzeti takoj, ko se spomni, da je zagotovljen odmerek 30 mg zdravila Rivaroksaban Grindeks na dan. V tem primeru lahko vzame hkrati dve tableti po 15 mg. Bolnik naj naslednji dan nadaljuje z rednimi odmerki po 15 mg dvakrat na dan, kot je priporočeno.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Rivaroksaban Grindeks v času zdravljenja z jemanjem odmerka enkrat na dan, ga mora vzeti takoj, ko se spomni in nadaljevati naslednji dan z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj isti dan ne vzame dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpuščeni odmerek.

#### *Prehod z antagonistov vitamina K (AVK) na zdravilo Rivaroksaban Grindeks*

Pri bolnikih, ki za zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE jemljejo AVK, je treba zdravljenje z AVK prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Grindeks, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR – International Normalized Ratio)  $\leq 2,5$ .

Vrednosti INR bodo pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z AVK na zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Grindeks, lažno povišane po jemanju zdravila Rivaroksaban Grindeks. INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulantne aktivnosti zdravila Rivaroksaban Grindeks, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

#### *Prehod z zdravila Rivaroksaban Grindeks na antagonist vitamina K (AVK)*

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijo pri prehodu z zdravila Rivaroksaban Grindeks na AVK. Pri prehodu na drug antikoagulant je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko zdravilo Rivaroksaban Grindeks vpliva na povišanje vrednosti INR.

Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Rivaroksaban Grindeks na AVK, je treba AVK dajati sočasno, dokler niso vrednosti INR  $\geq 2,0$ . Prva dva dni po uvedbi AVK je treba uporabiti standardni začetni odmerek AVK, nato pa nadaljevati z odmerjanjem AVK glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejema hkrati zdravilo Rivaroksaban Grindeks in AVK, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku, vendar pa se morajo določiti pred naslednjim odmerkom zdravila

Rivaroksaban Grindeks. Ko se zdravilo Rivaroksaban Grindeks preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Prehod s parenteralnega antikoagulacijskega zdravila na zdravilo Rivaroksaban Grindeks*

Za bolnike, ki prejemajo parenteralno antikoagulacijsko zdravilo, se zdravljenje z zdravilom za parenteralno uporabo preneha in se 0 do 2 uri pred tem, ko bi bil čas za naslednji odmerek zdravila za parenteralno uporabo (npr. nizkomolekularnih heparinov) ali ob ukinitvi zdravila za parenteralno uporabo, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin), uvede zdravilo Rivaroksaban Grindeks.

#### *Prehod z zdravila Rivaroksaban Grindeks na parenteralno antikoagulacijsko zdravilo*

Prvi odmerek parenteralnega antikoagulacijskega zdravila je treba dati takrat, ko je čas za naslednji odmerek zdravila Rivaroksaban Grindeks.

#### *Posebne populacije*

##### Okvara ledvic

Omejeni klinični podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 ml/min – 29 ml/min) kažejo, da je koncentracija rivaroksabana v plazmi pomembno povečana. Zato je treba zdravilo Rivaroksaban Grindeks pri teh bolnikih uporabljati previdno. Uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

- Za preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena bolnikom z blago (očistek kreatinina 50 ml/min – 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).
- Za zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE: bolnikom z blago (očistek kreatinina 50 ml/min – 80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).  
Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 ml/min – 29 ml/min) okvaro ledvic: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan. Ko je priporočeni odmerek 20 mg enkrat na dan, je smiselno 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 GVT in PE. Uporaba priporočenega 15 mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modeliranju in ga niso preučevali v tem kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).  
Če je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

##### Okvara jeter

Zdravilo Rivaroksaban Grindeks je kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter, ki je povezana z motnjami koagulacije in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda B in C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

##### Starejši bolniki

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rivaroksaban Grindeks 10 mg tablete pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo, zato se uporabe zdravila Rivaroksaban Grindeks 10 mg tablete pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

##### Način uporabe

Zdravilo Rivaroksaban Grindeks je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete se lahko vzame skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Drobljenje tablet*

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tableto zdravila Rivaroksaban Grindeks tik pred uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano ter vzame peroralno. Zdrobljeno tableto se lahko daje tudi po želodčni sondi (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotne maligne neoplazme z visokim 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 (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), antikoagulanti za peroralno uporabo (varfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih zamenjave antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se NFH uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

Bolezen jeter povezana z motnjami koagulacije in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda B in C po klasifikaciji Child-Pugh (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 rivaroksaban, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Uporabo rivaroksabana je treba prekiniti, če se pojavijo hude krvavitve (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 AVK. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno.

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

meritvami hemoglobina. Če se vrednost hemoglobina ali krvni tlak brez jasnega vzroka znižata, je treba iskati izvor krvavitve.

Čeprav zdravljenje z rivaroksabanom ne zahteva rutinskega spremljanja izpostavljenosti, je lahko v izjemnih primerih, ko bi lahko podatki o izpostavljenosti rivaroksabanu pomagali pri klinični odločitvi npr. pri prekomernem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu, v pomoč določanje vrednosti rivaroksabana s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-faktor Xa (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (povprečno 1,6-krat), kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15 ml/min – 29 ml/min je pri uporabi rivaroksabana potrebna previdnost. Uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min), ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana, je treba rivaroksaban uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

#### Interakcije z drugimi zdravili

Uporaba rivaroksabana se ne priporoča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) ali zaviralce proteaz HIV (npr. ritonavir). Te učinkovine močno zavirajo CYP3A4 in P-gp ter lahko klinično pomembno (povprečno 2,6-krat) povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana, kar lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če se bolniki sočasno zdravijo z zdravili, ki vplivajo na hemostazo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory medicinal products), acetilsalicilno kislino (ASA) in zaviralci agregacije trombocitov ali selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors), je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

#### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih, se uporaba rivaroksabana ne priporoča pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, če imajo/so imeli:

- prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi,
- neurejeno hudo arterijsko hipertenzijo,
- druge bolezni prebavil, brez aktivne razjede, ki lahko privedejo do zapletov s krvavitvami (npr. vnetna črevesna bolezen, ezofagitis, gastritis in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- okvare žil na mrežnici,
- bronhiektazije 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 ali 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

Rivaroksabana 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. Zdravljenja z rivaroksabanom se pri teh bolnikih ne priporoča.

#### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba antikoagulantov za peroralno uporabo z neposrednim delovanjem (DOACs - Direct acting Oral Anticoagulants), 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 z DOACs v primerjavi z zdravljenjem z AVK lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

#### Kirurški poseg pri zlomu kolka

Intervencijskih kliničnih študij o učinkovitosti in varnosti rivaroksabana pri bolnikih s kirurškim posegom zaradi zloma kolka niso izvedli.

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

Rivaroksabana se ne priporoča kot nadomestno zdravljenje 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 stanjih nista bili dokazani.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje tromboemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omrtvelosti ali šibkosti nog ter motnje delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate ali pri bolnikih, ki bodo prejeli antikoagulate za tromboprofilakso. Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve, povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavitvev ali odstranitvev epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen (glejte poglavje 5.2).

Od zadnjega odmerka rivaroksabana do odstranitve epiduralnega katetra mora preteči vsaj 18 ur. Po odstranitvi katetra mora preteči vsaj 6 ur do naslednjega odmerka rivaroksabana.

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

#### Priporočila za odmerjanje pred invazivnimi postopki in kirurškimi posegi ter po njih razen pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 10 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom. Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba rivaroksaban ponovno uvesti takoj, ko je mogoče glede na klinično sliko in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

#### Starejši bolniki

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

#### Reakcije na koži

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih kožnih reakcijah, tudi Stevens-Johnsonovem sindromu/toksični epidermalni nekrolizi in sindromu 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 se reakcije pojavijo v prvih tednih zdravljenja. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

#### Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Grindeks 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 odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivaroksabana in ketokonazola (odmerek 400 mg enkrat na dan) ali ritonavirja (odmerek 600 mg dvakrat na dan) je povzročila 2,6- oz. 2,5-kratno povečanje povprečne AUC rivaroksabana ter 1,7- oz. 1,6-kratno povečanje povprečne  $C_{max}$  rivaroksabana, kar pomembno poveča farmakodinamične učinke, in tako lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki so sočasno sistemsko zdravljeni z azolnimi antimikotiki kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV se uporaba rivaroksabana ne priporoča. Te učinkovine so močni zaviralci CYP3A4 in P-gp (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, lahko v manjši meri povečajo koncentracijo rivaroksabana v plazmi. Klaritromicin (odmerek 500 mg dvakrat na dan), ki močno zavira CYP3A4 in je zmeren zaviralec P-gp, je povzročil 1,5-kratno povečanje povprečne 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 visokim tveganjem (bolniki z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

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

Eritromicin (odmerek 500 mg trikrat na dan) je povzročil 1,8-kratno povečanje povprečne AUC za rivaroksaban in 1,6-kratno povečanje  $C_{max}$  pri bolnikih z blago okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je eritromicin povzročil 2,0-kratno povečanje povprečne AUC za rivaroksaban in 1,6-kratno povečanje  $C_{max}$  v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Eritromicin dodatno poveča učinek okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol (odmerek 400 mg enkrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4, je povzročil 1,4-kratno povečanje povprečne 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 visokim tveganjem (uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

Kliničnih podatkov z dronedaronom je malo, zato se je treba izogibati sočasni uporabi z rivaroksabanom.

#### Antikoagulanti

Po kombinirani uporabi enoksaparina (enkratni odmerek 40 mg) in rivaroksabana (enkratni odmerek 10 mg) so opazili dodatno zaviranje faktorja Xa, brez dodatnega učinka na teste strjevanja krvi (PČ, aPTC). Enoksaparin ni vplival na farmakokinetiko rivaroksabana.

Zaradi večjega tveganja za krvavitve je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s katerim koli drugim antikoagulantom, potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

Med klopido-grelom (300 mg začetni odmerek in nato 75 mg vzdrževalni odmerek) in rivaroksabanom (15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij. V podskupini bolnikov se je pomembno podaljšal čas krvavitve; sprememba ni bila povezana z agregacijo trombocitov, niti z vrednostjo P-selektina ali receptorja GPIIb/IIIa.

Pri sočasni uporabi z NSAID (tudi acetilsalicilno kislino) in zaviralci agregacije trombocitov je potrebna previdnost, ker ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

### SSRI/SNRI

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko zaradi učinka na trombocite, o katerem so poročali, pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo SSRI ali SNRI, poveča tveganje za krvavitve. Kadar so jih v kliničnem programu za rivaroksaban uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov pogosteje opazili 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 protrombinskega časa/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.

Če je treba v prehodnem obdobju preveriti farmakodinamične učinke rivaroksabana, se lahko določi aktivnost anti-faktor Xa, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) in Heptest, saj varfarin na te preiskave ne vpliva. Četrti 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 preiskavo farmakodinamičnih učinkov varfarina v prehodnem obdobju se lahko izmeri vrednosti INR pri najnižji koncentraciji rivaroksabana (24 ur po predhodnem vnosu rivaroksabana), saj v tem času rivaroksaban le malo vpliva na to preiskavo.

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rivaroksabana in rifampicina, ki je močan induktor CYP3A4, zmanjša povprečno AUC rivaroksabana za približno 50 %, ter hkrati zmanjša njegove farmakodinamične učinke.

Koncentracija rivaroksabana v plazmi se lahko zmanjša tudi pri sočasni uporabi drugih močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke (*Hypericum perforatum*)). Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 izogibati, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze.

### Druga sočasna zdravljenja

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4.

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

### Laboratorijske vrednosti

Rivaroksaban vpliva na teste strjevanja krvi (npr. PČ, aPTČ, HepTest), kar je pričakovano glede na njegov način delovanja (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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega

škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da rivaroksaban prehaja skozi placento, je uporaba rivaroksabana med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibajo zanositvi.

#### Dojenje

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri doječih materah nista bili dokazani. Podatki pri živalih kažejo, da se rivaroksaban izloča v mleko. Uporaba rivaroksabana je zato med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. vzdržati se zdravljenja.

#### Plodnost

Posebnih 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: občasno) in omotica (pogostnost: pogosto) (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 bolnikov vključenih v študijo, 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	6097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovitev	6790	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 GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7750	20 mg	41 mesecev

Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10 225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z ASA ali kombinacijo ASA in klopidogrela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg sočasno z ASA ali 10 mg v monoterapiji	47 mesecev
	3256**	5 mg sočasno z ASA	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 (glejte poglavje 4.4 in »Opis izbranih neželenih učinkov«, spodaj) (preglednica 2).

Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile epistaksa (4,5 %) in krvavitve iz prebavil (3,8 %).

**Preglednica 2: Pogostnost krvavitve\* in anemij pri bolnikih, izpostavljenih rivaroksabanu v zaključenih študijah III. faze pri odraslih in otrocih**

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje venske tromboembolije pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovitev	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 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS	22 na 100 bolnik let	1,4 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	6,7 na 100 bolnik let	0,15 na 100 bolnik let**
	8,38 na 100 bolnik let <sup>#</sup>	0,74 na 100 bolnik let*** <sup>#</sup>

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

\*\* V študiji COMPASS je nizka 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

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

Pogostnosti so opredeljene kot sledi:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

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

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

zelo redki (< 1/10 000)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<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 krvavitve v očesno veznico)				
<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>				
krvavitve iz dlesni, krvavitve iz prebavil (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	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali		

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
	krvi <sup>A</sup> , povečane vrednosti GGT <sup>A</sup>	brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaj, 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 okončinah <sup>A</sup>	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, 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)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, z antikoagulantim zdravljenjem povezana nefropatija
<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)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokalizirani edem <sup>A</sup>		
<b>Preiskave</b>				
	povečane vrednosti LDHA, povečane vrednosti lipaze <sup>A</sup> , povečane vrednosti amilaze <sup>A</sup>			
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in		vaskularna psevdoanevrizma <sup>C</sup>		

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

- A: opaženi pri preprečevanju VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena pri odraslih bolnikih
- B: opaženi zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE in preprečevanju ponovitev
- C: opaženi občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS (po perkutanem koronarnem posegu)
- \* 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 lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrite ali očitne krvavitve iz 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 preskušanjih 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 AVK. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja, se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 »Tveganje za krvavitve«). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša.

Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. 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, ali z antikoagulantim zdravljenjem povezani nefropatiji. Zato je treba pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki jemlje antikoagulate, upoštevati možnost krvavitve.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o redkih primerih prevelikega odmerjanja z odmerki do 1960 mg. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov (glejte poglavje »Ukrepi pri krvavitvah«). Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez nadaljnega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več.

Na voljo je specifična protiučinkovina (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za andeksanet alfa). Za zmanjšanje absorpcije se pri prevelikem odmerjanju rivaroksabana lahko uporabi aktivno oglje.

#### Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede 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 krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov. Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi učinkovine andeksanet alfa, ki je specifično zdravilo za odpravo učinka zaviralcev faktorja Xa in izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - Prothrombin Complex Concentrate), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - Activated Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulacijskim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulantno delovanje rivaroksabana. Pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksaminsko kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmopresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Zaradi visoke vezave na beljakovine v plazmi ni pričakovati, da bi se rivaroksaban lahko dializiral.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Rivaroksaban je zelo selektiven direkten zaviralec faktorja Xa s peroralno biološko razpoložljivostjo. Zaviranje faktorja Xa zmoti intrinzično in ekstrinzično pot koagulacije krvi, kar zavira tvorbo trombina in s tem nastanek krvnega strdka. Rivaroksaban ne zavira delovanja trombina (aktivirani faktor II) in ne deluje na trombocite.

#### Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh so opazili od odmerka odvisno zaviranje aktivnosti faktorja Xa. Vpliv rivaroksabana na protrombinski čas (PČ) je odvisen od odmerka in je v tesni povezavi s koncentracijo v plazmi (vrednost  $r$  je 0,98), če se za določitev vsebnosti uporablja reagent Neoplastin. Drugi reagenti bi lahko dali drugačne rezultate. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulantov. Pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi je bil 5/95 percentil za PČ (reagent Neoplastin) 2 do 4 ure po zaužitju tablete (v času največjega učinka) od 13 do 25 sekund (izhodiščne vrednosti pred kirurškim posegom so bile 12 do 15 sekund).

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke posameznih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorski PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorski PCC (faktorji II, VII, IX in X) na spremembo farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih ( $n = 22$ ). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (reagent Neoplastin) za približno 1,0 sekundo v 30 minutah v primerjavi s približno 3,5 sekund, ki so jih opazili pri 4-faktorskem PCC. Vendar pa ima 3-faktorski PCC večji in

hitrejši celokupni vpliv na tvorbo endogenega trombina kot 4-faktorski PCC (glejte poglavje 4.9). Podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in HepTest je prav tako odvisna od odmerka, vendar preiskavi nista priporočljivi za ocenjevanje farmakodinamičnega učinka rivaroksabana. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-faktor Xa (glejte poglavje 5.2).

#### Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju VTE, tj. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi na spodnjih okončinah. V kontrolirane, randomizirane dvojno slepe klinične študije III. faze, program RECORD je bilo vključenih več kot 9500 bolnikov (7050 z zamenjavo kolka in 2531 z zamenjavo kolena).

Primerjali so delovanje rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan. Bolniki niso prejeli prvega odmerka rivaroksabana prej kot 6 ur po kirurškem posegu, odmerek enoksaparina enkrat na dan pa so prejeli 12 ur pred kirurškim posegom.

V vseh treh kliničnih študijah III. faze (glejte preglednico 4) je rivaroksaban značilno zmanjšal delež vseh VTE (z venografijo potrjene ali simptomatske GVT, PE brez smrtnega izida in smrti), kakor tudi težjih oblik VTE (proksimalne GVT, PE brez smrtnega izida in smrti, povezane z VTE), kar so bili vnaprej določeni primarni in pomembni sekundarni cilji študije. Delež simptomatskih VTE (simptomatske GVT, PE brez smrtnega izida, s smrtjo povezane VTE) je bil v vseh treh kliničnih študijah manjši pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban v primerjavi z bolniki, ki so prejeli enoksaparin.

Delež bolnikov z velikimi krvavitvami, ki so predstavljale glavni varnostni opazovani dogodek, je bil med bolniki, ki so prejeli rivaroksaban v odmerku 10 mg oz. enoksaparin v odmerku 40 mg, primerljiv.

**Preglednica 4: Rezultati glede učinkovitosti in varnosti v kliničnih preskušanjih III. faze**

	Študija RECORD 1			Študija RECORD 2			Študija RECORD 3		
Populacija preiskovanev	4541 bolnikov z zamenjavo kolka			2509 bolnikov z zamenjavo kolka			2531 bolnikov z zamenjavo kolena		
odmerek zdravila in trajanje prejemanja po kirurškem posegu	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p
vse VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
težje oblike VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
simptomatske VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
večje krvavitve	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Skupna analiza izsledkov iz vseh študij III. faze je potrdila podatke posameznih študij o zmanjšanju pogostnosti vseh VTE, težjih oblik VTE in simptomatskih VTE z rivaroksabanom v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi z enoksaparinom v odmerku 40 mg enkrat na dan.

Poleg kliničnega programa III. faze RECORD je bila po pridobitvi dovoljenja za promet pri 17 413 bolnikih, ki so imeli velik ortopedski kirurški poseg na kolku ali kolenu, izvedena neintervencijska, odprta kohortna študija (XAMOS). V študiji so primerjali delovanje rivaroksabana z drugim farmakološkim zdravljenjem za preprečevanje VTE (standardna oskrba) v vsakdanjih pogojih. Simptomatska VTE se je pojavila pri 57 (0,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 8778) in pri 88 (1,0 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (n = 8635; razmerje ogroženosti (HR) 0,63; 95 % interval zaupanja 0,43–0,91; populacija iz študije varnosti). Velike krvavitve so se pojavile pri 35 (0,4 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban in pri 29 (0,3 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (razmerje ogroženosti (HR) 1,10; 95 % interval zaupanja (IZ) 0,67–1,80). Rezultati so bili skladni z rezultati ključnih randomiziranih študij.

#### *Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE*

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana v začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE. V štiri randomizirane nadzorovane klinične študije III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice) je bilo vključenih več kot 12 800 bolnikov. Dodatno je bila narejena vnaprej določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih študijah je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

V klinični študiji Einstein DVT so preučevali 3449 bolnikov z akutno GVT pri zdravljenju GVT in preprečevanju ponovne GVT 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 GVT so bolniki prejeli odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

V klinični študiji Einstein PE so preučevali 4832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa so nadaljevali z odmerkom po 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 AVK dokler ni PČ/INR dosegel terapevtske vrednosti ( $\geq 2,0$ ). Nato se je zdravljenje nadaljevalo samo z AVK v odmerkih, prilagojenih za vzdrževanje vrednosti PČ/INR znotraj terapevtskih vrednosti od 2,0 do 3,0.

V klinični študiji Einstein Extension so preučevali 1197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske trombolije 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 GVT ali PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, PE brez smrtnega izida in smrti zaradi vseh vzrokov. V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antitrombotikom preučevali preprečevanje PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida ali ponovne simptomatske GVT ali PE brez smrtnega izida. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije 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 odmerkom 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

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

V klinični študiji Einstein DVT (glejte preglednico 5) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferioren zdravljenju z enoksaparinom/AVK ( $p < 0,0001$  (test neinferiornosti));

razmerje ogroženosti (HR - Hazard Ratio): 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (test superiornosti)). Vnaprej določena čista klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem ogroženosti 0,67 ((95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost  $p = 0,027$ ). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3, 6 oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah 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 ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

Incidence za primarni (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) in sekundarni varnostni izid (velike krvavitve) so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne.

#### **Preglednica 5: Rezultati glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT**

Populacija preiskovancev	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban <sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	enoksaparin/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718
Simptomatska ponovna VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomatska ponovna PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomatska ponovna GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomatska PE in GVT	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 %)
Velike krvavitve	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK

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

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 6) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferioren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/AVK za primarni izid učinkovitosti ( $p = 0,0026$  (test neinferiornosti); razmerje ogroženosti: 1,123 (0,749–1,684)). O predhodno opredeljeni čisti klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem ogroženosti 0,849 ((95 % IZ: 0,633–1,139), nominalna vrednost  $p = 0,275$ ). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri 3, 6, in 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah 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 ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ: 0,277–1,484).

Incidenca za primarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bila rahlo nižja v skupini, ki je prejela rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK (11,4 % (274/2405)). Incidenca sekundarnega varnostnega izida (velike krvavitve) je bila nižja v skupini, ki je prejela rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK (2,2 % (52/2405)) z razmerjem ogroženosti 0,493 (95 % IZ: 0,308–0,789).

#### **Preglednica 6: Rezultati glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein PE**

Populacija preiskovancev	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban <sup>a)</sup>	enoksaparin/AVK <sup>b)</sup>

	<b>3, 6 ali 12 mesecev N = 2419</b>	<b>3, 6 ali 12 mesecev N = 2413</b>
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	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 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
- b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z AVK in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK
- \*  $p < 0,0026$  (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 2,0); razmerje ogroženosti: 1,123 (0,749–1,684)

Narejena je bila predhodno določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in PE (glejte preglednico 7).

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

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE</b>	
<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban<sup>a</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150</b>	<b>enoksaparin/AVK<sup>b</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131</b>
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	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 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
- b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z AVK in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK
- \*  $p < 0,0001$  (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 1,75); razmerje ogroženosti: 0,886 (0,661–1,186)

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

V klinični študiji Einstein Extension (glejte preglednico 8) je bil rivaroksaban boljši od placeba glede na primarni in sekundarni izid učinkovitosti. Primarni varnostni izid (velike krvavitve) je bil neznačilno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom. Sekundarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bil pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom.

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

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske trombembolije</b>	
<b>Odmerek 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 GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Velike krvavitve	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 ogroženosti: 0,185 (0,087–0,393)

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 9) sta bila rivaroksaban v odmerku 20 mg in 10 mg superiorna glede na odmerek 100 mg acetilsalicilne kisline za primarni izid učinkovitosti. Glavni varnostni izid (velike krvavitve) je bil podoben za bolnike, zdravljene z rivaroksabanom v odmerkih 20 mg in 10 mg enkrat na dan v primerjavi z odmerkom 100 mg acetilsalicilne kisline.

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

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije</b>		
<b>Odmerek</b>	<b>rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107</b>	<b>rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127</b>	<b>acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 1131</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 GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7%)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovna VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	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 v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,34 (0,20-0,59)
- \*\*  $p < 0,001$  (superiornost) rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,26 (0,14-0,47)
- + rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (nominalno)
- ++ rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (nominalno)

Poleg programa III. faze EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil pri uporabi rivaroksabana 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja 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. Prilagojeno razmerje ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet, ki je zajela več kot 40 000 bolnikov brez anamneze raka iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje GVT in PE. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za simptomatske/klinične VTE/trombembolične dogodke, ki privedejo do hospitalizacije, je bila od 0,64 (95 % IZ 0,40–0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11–2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23–0,42) za intrakranialne krvavitve, 0,89 (95 % IZ 0,67–1,17) za gastrointestinalne krvavitve, 0,44 (95 % IZ 0,26–0,74) za urogenitalne krvavitve in 0,41 (95 % IZ 0,31–0,54) za druge krvavitve.

#### Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Študijo 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 naključno razporedili v skupino, kjer so prejeli rivaroksaban v odmerku 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa v skupino, kjer so prejeli varfarin (INR 2,0–3,0). V skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban so se trombembolični dogodki pojavili pri 12 % bolnikov (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, ki so prejeli 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 obveze za predložitev rezultatov študij z rivaroksabanom za vse podskupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombemboličnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in peroralna biološka uporabnost tablete v odmerku 2,5 mg in 10 mg je 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. Tablete v odmerku po 2,5 mg in 10 mg rivaroksabana se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

Farmakokinetika rivaroksabana je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri večjih odmerkih rivaroksabana je absorpcija odvisna od raztapljanja. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta. To je bolj izrazito pri jemanju rivaroksabana na tešče kot skupaj s hrano. Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna; interindividualna variabilnost (CV %) je od 30 % do 40 %, razen na dan kirurškega posega in naslednji dan, ko je variabilnost izpostavljenosti visoka (70 %).

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

Biološka uporabnost (AUC in  $C_{max}$ ) rivaroksabana v odmerku 20 mg, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete.

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

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija in izločanje

Približno dve tretjini uporabljenega odmerka se presnovi; od tega se polovica izloči skozi ledvice in druga polovica z blatom. Ena tretjina uporabljenega odmerka se kot nespremenjena učinkovina izloči v urin, v glavnem z aktivnim izločanjem preko ledvic.

Rivaroksaban se presnovi s CYP3A4, CYP2J2 in z mehanizmi, ki niso odvisni od CYP.

Biotransformacija poteka v glavnem preko oksidativne razgradnje morfolinonske skupine in hidrolize amidnih vezi. Študije *in vitro* kažejo, da je rivaroksaban substrat transportnih beljakovin P-gp (P-glikoprotein) in Bcrp (Breast cancer resistance protein).

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Spol*

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

##### *Starejši bolniki*

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

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

Ekstremne vrednosti telesne mase (< 50 kg ali > 120 kg) so le malo (manj kot 25 %) vplivale na koncentracije rivaroksabana v plazmi. Odmerka ni treba prilagajati.

##### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z jetno cirozo in blago okvaro jeter (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) je bila farmakokinetika rivaroksabana le malo spremenjena (v povprečju 1,2-kratno povečanje AUC rivaroksabana) in skoraj primerljiva s kontrolno skupino zdravih oseb. Pri bolnikih z jetno cirozo in zmerno okvaro jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) se je povprečna AUC rivaroksabana pomembno povečala in bila 2,3-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Nevezana AUC je bila povečana 2,6-krat. Pri teh bolnikih je bilo izločanje rivaroksabana skozi ledvice zmanjšano, podobno kot pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic.

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Zavrtje aktivnosti faktorja Xa je bilo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 2,6-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podobno (2,1-krat) se je podaljšal PČ. Bolniki z zmerno okvaro jeter so bolj občutljivi na rivaroksaban, kar je razvidno iz strmejšje krivulje PK/PD razmerja med koncentracijo in PČ.

Uporaba rivaroksabana je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki z jetno cirozo razreda B in C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi je bilo povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic, ocenjenim z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50 ml/min – 80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi (AUC), pri bolnikih z zmerno okvaro (očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) 1,5-kratno in pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina 15 ml/min – 29 ml/min) 1,6-kratno povečanje. Povečanje farmakodinamičnih učinkov je bilo bolj izrazito. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je bilo zavrtje aktivnosti faktorja Xa 1,5-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro 1,9-krat in pri bolnikih s hudo okvaro 2,0-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podaljšanje PČ je bilo pri bolnikih z blago okvaro 1,3-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro 2,2-krat in pri bolnikih s hudo okvaro 2,4-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni na voljo. Ker se rivaroksaban v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi se dializiral. Uporaba se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina med 15 ml/min – 29 ml/min (glejte poglavje 4.4).

#### Farmakokinetični podatki pri bolnikih

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

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in posameznimi farmakodinamičnimi opazovanimi dogodki (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenjevali po uporabi več odmerkov (5 mg – 30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisano z modelom Emax. Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Rezultati PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z rezultati, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah. Pri bolnikih vplivajo na izhodiščne vrednosti faktorja Xa in PČ kirurški posegi, kar se kaže v različnih krivuljah PČ v odvisnosti od koncentracije med dnevom po kirurškem posegu in dinamičnim ravnovesjem.

#### Pediatrična populacija

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

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov, so se pojavili večinoma zaradi povečanega farmakodinamičnega delovanja rivaroksabana. Pri podganah so pri klinično pomembnih odmerkih opazili večje plazemske koncentracije IgG in IgA.

Pri podganah niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je povezan s farmakološkim delovanjem rivaroksabana (npr. krvavitve). Pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah so opazili embriofetalno toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, številne svetlejšje lise na površini jeter) in povečano incidenco občasnih 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 plodov.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
hipromeloza (E464)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
magnezijev stearat (E572)  
natrijev lavrilsulfat

#### Filmska obloga tablete

makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (E1209)  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
glicerol monokaprilat monokaprinat (E471)  
polivinilalkohol (E1203)  
rdeči železov oksid (E172)  
prečiščena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE vsebnika: 100 dni

#### Zdrobljene tablete

Zdrobljene tablete rivaroksabana so obstojne v vodi in jabolčni čežani do 4 ure.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pogoji shranjevanja po prvem odprtju HDPE vsebnika: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 14, 28, 30, 42, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih iz PVC/PVDC/Al.  
100 filmsko obloženih tablet v belem vsebniku iz HDPE s prostornino 30 ml in s PP za otroke varno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitvev v želodcu (glejte poglavje 4.2). Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja učinkovine, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost učinkovini. Takoj po uporabi tablet v odmerku po 10 mg ni potrebno enteralno hranjenje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS GRINDEKS  
Krustpils iela 53,  
Rīga, LV-1057,  
Latvija

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

H/25/03254/001-008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. 11. 2025

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 5. 2025