

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rufixalo 15 mg filmsko obložene tablete

Rufixalo 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rufixalo 15 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,75 mg laktoze, glejte poglavje 4.4.

Rufixalo 20 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 29,00 mg laktoze, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rufixalo 15 mg filmsko obložene tablete:

Rdeče, okrogle, bikonveksne tablete, s premerom približno 5,6 mm $\pm$ 0,2 mm, z vtisnjeno oznako »15« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete.

Rufixalo 20 mg filmsko obložene tablete:

Rjavo-rdeče, okrogle, bikonveksne tablete, s premerom približno 6,6 mm $\pm$ 0,2 mm, z vtisnjeno oznako »20« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete.

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 (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).

Pediatrična populacija

Rufixalo 15 mg filmsko obložene tablete:

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih,

mlajših od 18 let, in s telesno maso od 30 kg do 50 kg, po vsaj 5-dnevnem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju.

Rufixalo 20 mg filmsko obložene tablete:

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 priporočeni največji odmerek.

Zdravljenje z zdravilom Rufixalo je dolgotrajno, če koristi preprečevanja možganske kapi in sistemske embolije pretehtajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Rufixalo, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, nato pa naj naslednji dan nadaljuje z jemanjem zdravila enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj istega dne ne vzame dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpušeni odmerek.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih

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 daljšem 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 Rufixalo v odmerku 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Rufixalo 20 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja in izbiro odmerka je treba po skrbni oceni koristi zdravljenja in tveganja za krvavitve prilagoditi individualno (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 v obdobju, ko jemlje 15 mg zdravila dvakrat na dan (1. do 21. dan), ga mora vzeti takoj, ko se spomni, da je zagotovljen odmerek 30 mg zdravila Rufixalo na dan. V tem primeru se 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 zdravilo Ruffixalo v času zdravljenja z enim odmerkom na dan, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, in nadaljevati naslednji dan z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj istega dne ne vzame dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpušчени odmerek.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je treba zdravljenje 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 od 30 do 50 kg:
Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa 50 kg ali več:
Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.

Telesno maso otroka je treba spremljati in redno preverjati ustreznost odmerka. To je potrebno zato, da se zagotovi 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 6 mesecih zdravljenja zmanjšali odmerek, ni na voljo. Po 3 mesecih je treba pri vsakem posamezniku oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja; upoštevati je treba tveganje za ponovno trombozo v primerjavi z možnim tveganjem za krvavitve.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora izpušчени odmerek vzeti takoj, ko to opazi, vendar samo istega dne. Če to ni mogoče, naj bolnik odmerek izpusti in nadaljuje z naslednjim odmerkom, kot je predpisano. Bolnik naj ne vzame dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpušчени odmerek.

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Ruffixalo

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:
Zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Ruffixalo, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR – *international normalized ratio*) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih ter zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih:
Zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Ruffixalo, ko je INR $\leq 2,5$.

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

Zamenjava zdravila Ruffixalo z antagonistom vitamina K (AVK)

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijsko zaščito pri zamenjavi zdravila Ruffixalo z antagonistom vitamina K. Pri zamenjavi z drugim antikoagulacijskim zdravilom je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko zdravilo Ruffixalo vpliva na povišanje vrednosti INR.

Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Ruffixalo na antagoniste vitamina K, je treba zdravilo Ruffixalo in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti INR $\geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi antagonistov vitamina K 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 zdravilo Ruffixalo in antagoniste vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Ruffixalo, vendar pa pred naslednjim odmerkom zdravila Ruffixalo. Ko se zdravilo Ruffixalo preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Ruffixalo (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pediatrični bolniki:

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Ruffixalo

Za odrasle in pediatrične bolnike, ki prejemajo parenteralno antikoagulacijsko zdravilo, se zdravljenje s parenteralnim zdravilom preneha in se 0 do 2 uri pred tem, ko bi bil čas za naslednji odmerek parenteralnega zdravila (npr. nizkomolekularnega heparina) ali ob ukinitvi parenteralnega zdravila, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin), uvede zdravilo Ruffixalo.

Zamenjava zdravila Ruffixalo s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

Uporabo zdravila Ruffixalo je treba prekiniti in prvi odmerek parenteralnega antikoagulacijskega zdravila dati takrat, ko je čas za naslednji odmerek zdravila Ruffixalo.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odrasli:

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

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30–49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15–29 ml/min) okvaro ledvic 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 GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan. Nato, če 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 odmerka 15 mg temelji na farmakokinetičnem modeliranju in ga niso preučevali v kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Če je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan, odmerka ni potrebno prilagajati.

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

Pediatrična populacija:

- Otroci in mladostniki z blago okvaro ledvic (glomerulna filtracija 50–80 ml/min/1,73 m²): glede na podatke za odrasle in omejene podatke za pediatrične bolnike odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).
- Otroci in mladostniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²): uporabe zdravila Ruffixalo se ne priporoča, saj kliničnih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Uporaba zdravila Ruffixalo je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki s cirozo jeter 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 potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Odmerka za odrasle ni potrebno 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 Ruffixalo se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulant, je treba zdravljenje z zdravilom Ruffixalo 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 jemal zdravilo Ruffixalo tako, kot je predpisano. Pri odločitvi 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 narejena perkutana koronarna intervencija (PCI – percutaneous coronary intervention) z vstavitvijo žilne opornice

Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, in pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, so izkušnje z uporabo zmanjšane odmerka 15 mg rivaroksabana enkrat na dan (ali 10 mg rivaroksabana enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic [očistek kreatinina 30–49 ml/min]) skupaj z zaviralcem P2Y12 do 12 mesecev omejene (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost rivaroksabana 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 ga pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

Način uporabe

Odrasli

Zdravilo Ruffixalo je namenjeno za peroralno uporabo.

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

Drobljenje tablet

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tableto zdravila Ruffixalo tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano. Po zaužitju zdrobljene filmsko obložene tablete zdravila Ruffixalo 15 mg ali 20 mg mora odmerku nemudoma slediti obrok hrane.

Zdrobljeno tableto se lahko daje tudi po želodčni sondi (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ruffixalo 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.

Drobljenje tablet

Če sta predpisana odmerka 15 mg ali 20 mg rivaroksabana, se odmerek lahko pripravi tako, da se tik pred peroralno uporabo tableto zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano. Zdrobljeno tableto se lahko daje tudi po nazogastrični ali 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 katera 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, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparinom, dalteparinom in drugimi), derivati heparina (fondaparinuksom in drugimi), peroralnimi antikoagulanti (varfarinom, dabigatran eteksilat, apiksabanom in drugimi), razen v posebnih primerih zamenjave antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini 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 bolniki s cirozo jeter 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 Ruffixalo, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Ruffixalo je treba prenehati, 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 antagonisti vitamina K. 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).

Če se vrednost hemoglobina ali krvni tlak brez jasnega vzroka znižata, je treba pomisliti na možnost krvavitve in iskati njen izvor.

Čeprav pri zdravljenju z rivaroksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje koncentracije rivaroksabana v krvi, je lahko v izjemnih primerih, ko bi lahko podatki o koncentraciji rivaroksabana v krvi pomagali pri klinični odločitvi (npr. pri prekomernem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu), v pomoč določanje vrednosti rivaroksabana s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa (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 bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (1,6-kratna povprečna vrednost), kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15–29 ml/min je pri uporabi zdravila Ruffixalo potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravilo Ruffixalo 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 Ruffixalo se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

Interakcije z drugimi zdravili

Uporabe zdravila Ruffixalo se ne priporoča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) ali zaviralce proteaze HIV (npr. ritonavir). Te učinkovine močno zavirajo CYP3A4 in P-gp ter lahko klinično pomembno (2,6-kratna povprečna vrednost) povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana, kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi zaviralci CYP 3A4 in P-gp, ni na voljo (glejte poglavje 4.5).

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilno kislino in zaviralce agregacije trombocitov ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*) in zaviralce ponovnega 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 uporabe rivaroksabana ne priporoča pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, kot so:

- prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi,
- neurejena huda arterijska hipertenzija,
- 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,
- bronhiektazija ali v krvavitev v pljučih v anamnezi.

Bolniki z rakom

Pri bolnikih z maligno boleznijo lahko hkrati obstaja večje tveganje za krvavitve in trombozo. Za vsakega posameznika z aktivno rakavo boleznijo je treba pretehtati korist zdravljenja z antitrombotiki in tveganja za krvavitve, upoštevajoč lokacijo tumorja, antineoplastično zdravljenje in stadij 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

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 zdravila Rifaxalo zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Rifaxalo se pri teh bolnikih ne priporoča.

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 antikoagulantmi z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija 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 narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice. Podatki o učinkovitosti pri tej populaciji so omejeni (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Podatkov za te 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
Zdravila Rifaxalo se ne priporoča 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 stanjih nista bili dokazani.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri uporabi nevraksialne anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ali spinalne/epiduralne punkcije 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 zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omrtvelosti ali šibkosti nog ter motenega 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 antikoagulacijska zdravila oz. bodo prejeli antikoagulacijska zdravila za tromboprofilakso. Kliničnih izkušenj z uporabo 15 mg ali 20 mg rivaroksabana v teh stanjih ni.

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. Vstavitve ali odstranitve epiduralnega katetra ali lumbalne punkcije je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen. 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 odraslih 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 rivaroksaban,

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 Rifaxal 15 mg ali 20 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 zdravilo Rifaxal ponovno uvesti takoj, ko je mogoče, glede na klinično sliko 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, 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 občutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

Informacije o pomožnih snoveh

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

Zdravilo Rifaxal 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

Obseg interakcij pri pediatrični populaciji ni znan. Spodaj navedeni podatki o interakcijah so bili pridobljeni pri odraslih, pri pediatrični populaciji pa je treba upoštevati še opozorila v poglavju 4.4.

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivaroksabana in ketokonazola (400 mg enkrat na dan) oz. ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je povzročila 2,6-kratno oz. 2,5-kratno povečanje povprečne AUC rivaroksabana ter 1,7-kratno oz. 1,6-kratno povečanje povprečne C_{max} rivaroksabana, kar pomembno poveča farmakodinamične učinke in tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z azolnimi antimikotiki, kot so ketokonazol, itraconazol, vorikonazol in posakonazol, ali zaviralci proteaze HIV, se uporabe zdravila Rifaxal ne priporoča. Te učinkovine močno zavirajo CYP3A4 in P-gp (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, pričakovano v manjši meri povečajo koncentracijo rivaroksabana v plazmi. Klaritromicin (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 (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 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 (500 mg trikrat na dan) je povzročil 1,8-kratno povečanje povprečne AUC in 1,6-kratno

povečanje $C_{\max}$ rivaroksabana 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 in 1,6-kratno povečanje $C_{\max}$ rivaroksabana v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Eritromicin dodatno poveča učinek okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol (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 (za bolnike z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

Kliničnih podatkov z dronedaronom je malo, zato se je treba izogibati sočasni uporabi dronedarona in rivaroksabana.

Antikoagulacijska zdravila

Pri sočasni uporabi odmerkov enoksaparina (40 mg na posamezni odmerek) in rivaroksabana (10 mg na posamezni odmerek) so opazili aditivno zaviranje faktorja Xa brez dodatnega učinka na teste strjevanja krvi (PČ, aPTČ). Enoksaparin ni vplival na farmakokinetiko rivaroksabana.

Zaradi večjega tveganja za krvavitve je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga antikoagulacijska zdravila, potrebna previdnost (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.

Pri sočasni uporabi rivaroksabana in acetilsalicilne kisline (500 mg) niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

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

Pri sočasni uporabi rivaroksabana in NSAID (tudi acetilsalicilne kisline) ali zaviralcev 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 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 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-FXa, PiCT (*Prothrombinase-induced Clotting Time*) in HepTest, saj varfarin na te preiskave ne vpliva. 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 preiskavo farmakodinamičnih učinkov varfarina v prehodnem obdobju se lahko izmeri vrednosti INR pri najnižji koncentraciji rivaroksabana (24 ur po predhodnem odmerku 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, je zmanjšala povprečno AUC rivaroksabana za približno 50 % in hkrati zmanjšala 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 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 ugotovili 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 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 vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da rivaroksaban prehaja skozi placento, je uporaba zdravila Ruffixalo 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 zdravila Ruffixalo je zato med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. se vzdržati 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

Zdravilo Ruffixalo 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 13 ključnih kliničnih študijah III. faze (glejte preglednico 1). Skupno je bilo rivaroksabanu izpostavljenih 69 608 odraslih bolnikov v 19 študijah III. faze in 488 pediatričnih bolnikov v 2 študijah II. faze in 2 študijah III. faze.

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske 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 ponovne GVT in PE	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 acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidozola ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino, ali samostojno 10 mg	47 mesecev
	3256**	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 (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 v prebavilih (3,8 %).

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT 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 KAB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let **** [#]

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

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

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

[#] iz študije VOYAGER PAD

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z rivaroksabanom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, so povzeti v preglednici 3 in prikazani po organskih sistemih (MedDRA) ter pogostnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot:

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 (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 z rivaroksabanom* ter v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze pri pediatričnih bolnikih

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (vključno z ustreznimi laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (vključno s krvavitvijo v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				

hipotenzija, hematom				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (vključno z občasnimi primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaj, ekhimiza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v okončinah ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (vključno s hematurijo in menoragijo ^B), okvara ledvic (vključno s povečanimi vrednostmi kreatinina v krvi, povečanimi vrednostmi sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				

zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (vključno z utrujenostjo, astenijo)	slabo počutje (vključno z oslabelostjo)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (vključno s pooperativno anemijo in krvavitvijo iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdanevrizma ^C		

A Opazili pri preprečevanju VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena pri odraslih bolnikih.

B Opazili zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE.

C Opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS (po perkutanem koronarnem posegu).

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo zdravila Rufixalo spremlja večje tveganje za prikrita 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 študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogostejše 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 antagonistami vitamina K. 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 nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angino pectoris.

Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na 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 varnostni profil 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:

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

Pri odraslih so poročali 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 odstavek »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 od 50 mg rivaroksabana dalje 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 krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana pri odraslih je približno 5 do 13 ur. Razpolovni čas pri otrocih, ki so ga ocenili na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja, je krajši (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 krvavitve, 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 specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki 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 (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri odraslih in otrocih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o ponovnem odmerjanju rekombinantnega faktorja VIIa in odmerke titrirati glede na izboljšanje

krvavitve. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri odraslih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejemajo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Ker se rivaroksaban v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se 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 peroralno učinkovit zaviralec faktorja Xa. Zaviranje faktorja Xa poteka po intrinzični in ekstrinzični poti koagulacije krvi, kar zavira tako aktivacijo trombina kot nastanek krvnega strdka. Rivaroksaban ne zavira delovanja trombina (aktivirani faktor II) in ne deluje na trombocite.

Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh je zaviranje faktorja Xa odvisno 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. Drugi reagenti bi 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 antikoagulacijskih zdravil.

Pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban za zdravljenje GVT in PE in preprečevanje ponovne GVT in PE, je bil 5/95 percentil za PČ (Neoplastin) 2 do 4 ure po zaužitju tablete (tj. v času največjega učinka) za odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan od 17 do 32 sekund in za odmerek 20 mg rivaroksabana enkrat na dan od 15 do 30 sekund. Najnižja vrednost, 5/95 percentila za odmerek 15 mg dvakrat na dan (8 do 16 ur po zaužitju tablete), je bil od 14 do 24 sekund in za odmerek 20 mg enkrat na dan (18 do 30 ur po zaužitju tablete) od 13 do 20 sekund.

Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so prejemali rivaroksaban za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije, je bil 5/95 percentil za PČ (Neoplastin) 1 do 4 ure po zaužitju tablete (tj. v času največjega učinka) pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg enkrat na dan, od 14 do 40 sekund, in pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, zdravljenih z odmerkom 15 mg enkrat na dan, od 10 do 50 sekund. Najnižja vrednost, 5/95 percentila pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg enkrat na dan (16 do 36 ur po zaužitju tablete), je bil od 12 do 26 sekund, in pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, zdravljenih z odmerkom 15 mg enkrat na dan, od 12 do 26 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 (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 sta prav tako odvisna od odmerka; 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-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 za rivaroksaban 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 študiji ROCKET AF je bilo 14 264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom kreatinina 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). Mediani časa zdravljenja je bil 19 mesecev in celotno zdravljenje je trajalo do 41 mesecev.

34,9 % bolnikov je prejelo acetilsalicilno kislino in 11,4 % je bilo zdravljenih z antiaritmiki razreda III, vključno z amiodaronom.

Rivaroksaban je bil enakovreden varfarinu v primarnem končnem izidu, sestavljenem iz možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja. V opazovani 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 241 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,16 % na leto) (razmerje ogroženosti [HR – hazard ratio] 0,79; 95-% IZ: 0,66–0,96; $p < 0,001$ za neinferiornost). Glede na statistično analizo ITT (ITT – *intention to treat*) vseh randomiziranih bolnikov, se je primarni dogodek pojavil pri 269 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (2,12 % na leto), in 306 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,42 % na leto) (razmerje ogroženosti 0,88; 95-% IZ: 0,74–1,03; $p < 0,001$ za neinferiornost; $p = 0,117$ za superiornost). Sekundarni končni izidi, preskušani po hierarhičnem vrstnem redu v ITT analizi, so prikazani v preglednici 4.

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

Pojavnost glavnega varnostnega izida (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

Preskušana populacija	ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo		
Odmerek zdravila	Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	Varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	Razmerje ogroženosti (95-% IZ) vrednost p, test superiornosti
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117

Možganska kap, 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

Preskušana populacija	Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo^{a)}		
Odmerek zdravila	Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	Varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	Razmerje ogroženosti (95-% IZ) vrednost p
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1475 (14,91)	1449 (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	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Smrt zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) skupina preskušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljena

* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska (»single-arm«), postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja, vključno s pojavom trombemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo je bilo vključenih 6704 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 ocene CHADS₂ 3,5 in HAS-BLED 2,8 v študiji ROCKET AF. Pojavnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnikov-let. Pojavnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnikov-let in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnikov-let. Pojavnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnikov-let.

Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V postavtorizacijski neintervencijski študiji, v katero je bilo vključenih 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 bolnikov-let za ishemično možgansko kap je bila 0,70 (95-% IZ: 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnikov-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

V prospektivno, randomizirano, odprto, multicentrično raziskovalno študijo z zaslepljeno oceno končnih izidov (X-VERT) je bilo vključenih 1504 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki niso ali pa so bili predhodno zdravljeni z antikoagulantami). Rivaroksaban so primerjali s prilagojenimi odmerki antagonistov vitamina K (randomizirano 2:1), v preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov. Uporabljali so s transezofagealnim ehokardiogramom vodeno (1–5 dni predhodnega zdravljenja) ali konvencionalno kardioverzijo (pri najmanj tri-tedenskem predhodnem zdravljenju). Primarni izid za oceno učinkovitosti (vse možganske kapi, prehodni ishemični napadi, sistemske embolije izven osrednjega živčevja, miokardni infarkt (MI) ali kardiovaskularna smrt) se je zgodil pri 5 (0,5 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 978), in 5 (1,0 %) bolnikih v skupini, ki je prejela antagonist vitamina K (n = 492; RR 0,50; 95-% interval zaupanja: 0,15–1,73; modificirana ITT populacija). Primarni izid za oceno 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 antagonist vitamina K (n = 499) (RR 0,76; 95-% interval zaupanja: 0,21–2,67; varnostna populacija). Ta raziskava je pokazala primerljivo učinkovitost in varnost rivaroksabana z antagonistom vitamina K pri bolnikih med postopkom kardioverzije.

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji (PIONEER AF-PCI), izvedeni pri 2124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni, so primerjali varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enim režimom zdravljenja z antagonistom vitamina K. 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 30–49 ml/min) in zaviralec P2Y₁₂. Skupina 2 je prejela rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (dvojno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopidoogrel 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y₁₂] in nizek odmerek acetilsalicilne kisline) 1, 6 ali 12 mesecev, ki mu je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina 30–49 ml/min) enkrat na dan in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke antagonistov vitamina K in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, čemur so sledili prilagojeni odmerki antagonistov vitamina K in nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

Primarni varnostni izid, tj. klinično pomembne krvavitve, so se pojavile pri 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3 (razmerje ogroženosti 0,59; 95-% IZ:

0,47–0,76; $p < 0,001$, oziroma razmerje ogroženosti 0,63; 95-% IZ: 0,50–0,80; $p < 0,001$). Sekundarni končni izid (ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki: kardiovaskularna smrt, srčni infarkt ali možganska kap) se je pojavil pri 41 (5,9 %), 36 (5,1 %), in 36 (5,2 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice.

Primarni cilj študije PIONEER AF-PCI je bila ocena varnosti. Podatki o učinkovitosti (vključno s pojavom trombemboličnih dogodkov) pri tej populaciji so omejeni.

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 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom 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 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 antagonista 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 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 trombembolije, odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban 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 smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE 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 antikoagulantom, preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. 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 s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE.

V klinični študiji Einstein DVT (glejte preglednico 6) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferioren zdravljenju z enoksaparinom/antagonisti vitamina K ($p < 0,0001$ [test neinferiornosti]; razmerje ogroženosti [HR – hazard ratio]: 0,680 (0,443–1,042); $p = 0,076$ [superiornost]). 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/antagoniste vitamina K, 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: 0,35–1,35).

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

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

Preskušana populacija	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek zdravila in trajanje zdravljenja	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	Enoksaparin/AVK ^{b)} 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
Smrtna PE/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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan.

b) Enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K.

* $p < 0,0001$ (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 7) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferioren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/antagonisti vitamina K 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/antagoniste vitamina K, 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/antagoniste vitamina K (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/antagoniste vitamina K (2,2 % [52/2405]) z razmerjem ogroženosti 0,493 (95-% IZ: 0,308–0,789).

Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein PE

Preskušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek zdravila in trajanje zdravljenja	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
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 %)
Smrtna PE/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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan.

b) Enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K.

* $p < 0,0026$ (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 8).

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

Preskušana populacija	8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek zdravila in trajanje zdravljenja	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131
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 %)
Smrtna PE/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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan.

b) Enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K.

* $p < 0,0001$ (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 9) je bil rivaroksaban superioren 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 9: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Extension

Preskušana populacija	1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske trombembolije	
Odmerek zdravila in trajanje zdravljenja	Rivaroksaban ^{a)} 6 ali 12 mesecev N = 602	Placebo 6 ali 12 mesecev N = 594
Simptomatska ponovna VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomatska ponovna PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomatska ponovna GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrtna PE/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 20 mg enkrat na dan

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

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

Preglednica 10: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Choice

Preskušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107	Rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127	Acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 1131
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 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

sistemska embolija izven osrednjega živčevja			
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 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,34 (0,20-0,59)

** p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroksaban 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominalno)

++ rivaroksaban 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominalno)

Poleg programa EINSTEIN III. faze 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 za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali 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 postavtorizacijski neintervencijski študiji, v katero je bilo vključenih 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 bolnikov-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 bolnikov-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 v odmerku 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 GVT in PE (ne-CVC-VTE; 171/335 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban, 85/165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo). Najpogostejše 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. Študijsko zdravljenje 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 majhne 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. Izidi 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. Katera koli krvavitev, ki je nastala med zdravljenjem, se je pojavila pri 119 otrocih (36,2 %) v skupini, ki je prejela rivaroksaban, in pri 15 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	4	7

VTE + velika krvavitev (čista klinična korist)	1,2 % (95-% IZ: 0,4 %–3,0 %)	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 (*full analysis set*), vsi randomizirani otroci

Preglednica 12: Izsledki glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

Dogodek	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 %)
Katera koli krvavitev, ki se pojavila med zdravljenjem	119 36,2%	45 27,8%

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

Profil učinkovitosti in varnosti rivaroksabana je bil pri pediatrični populaciji z VTE v veliki meri podoben kot pri odrasli populaciji z GVT/PE, čeprav je bil delež oseb s katero koli krvavitvijo večji pri pediatrični populaciji z VTE v primerjavi z odraslo populacijo z GVT/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). 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 randomizirali na rivaroksaban v jakosti 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (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 obveze za predložitev rezultatov kliničnih študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, 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 2,5 mg in 10 mg tablete je visoka (80–100 %), ne glede na to, ali se tableto vzame na tešče ali s hrano. Pri odmerkih 2,5 mg ali 10 mg hrana ne vpliva na AUC ali C_{max} rivaroksabana.

Zaradi zmanjšane stopnje absorpcije je bila ugotovljena biološka uporabnost 66 % za tableto jakosti

20 mg na tešče. Če se rivaroksaban 20 mg tablete jemlje skupaj s hrano, so opazili povečanje povprečne AUC za 39 % v primerjavi z jemanjem na tešče, kar kaže na skoraj popolno absorpcijo in visoko biološko uporabnost. Zdravilo Rifaxin 15 mg oziroma 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 rivaroksabanu 10 mg, 15 mg oziroma 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; interindividualna variabilnost (koeficient variacije %) je od 30 % do 40 %.

Absorpcija rivaroksabana je odvisna od mesta njegovega 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}) 20 mg rivaroksabana, 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 sorazmeren 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. Razlik v hitrosti absorpcije ali obsegu absorpcije med tabletami in zrci 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.

Tablete rivaroksabana v odmerku 15 mg in 20 mg je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je pri odraslih velika (približno 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, specifičnih 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 litrov za osebe s telesno maso 82,8 kg.

Biotransformacija in izločanje

Pri odraslih se približno dve tretjini uporabljenega odmerka presnovi; od tega se polovica izloči skozi ledvice in druga polovica z blatom. Preostala tretjina uporabljenega odmerka se kot nespremenjena učinkovina izloči s sečem, 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. Sistemskega očistka rivaroksabana je približno 10 l/uro, kar ga uvršča

med snovi z majhnim očistkom. Po intravenski uporabi odmerka 1 mg je razpolovni čas izločanja 4,5 ure. 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 osebah.

Pediatrična populacija

Podatkov o presnovi, specifičnih za otroke, ni na voljo. Farmakokinetičnih podatkov po intravenski uporabi 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 0,5–< 2 leti, in do 1,6 h pri otrocih, starih manj kot 0,5 leta.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Pri odraslih med bolniki in bolnicami ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki. V eksplorativni 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 AUC približno 1,5-krat večja, predvsem zaradi manjšega (navideznega) celotnega in ledvičnega očistka. Odmerka ni potrebno prilagajati.

Skupine glede na telesno maso

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

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

Razlike med etničnimi skupinami

Pri odraslih med belci, Afroameričani, Latinoameričani, Japonci in Kitajci niso opazili klinično pomembnih medetničnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki rivaroksabana.

V eksplorativni analizi niso odkrili pomembnih medetničnih 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 s cirozo jeter in blago okvaro jeter (klasificirano kot Child-Pugh A) 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 s cirozo jeter in zmerno okvaro jeter (klasificirano kot Child-Pugh B) se je povprečna AUC rivaroksabana pomembno povečala in bila 2,3-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Nevezana AUC je bila povečana za 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 se je za 2,1-krat podaljšal PČ. Bolniki z zmerno okvaro jeter so bolj občutljivi na rivaroksaban, kar je razvidno iz večjega naklona krivulje razmerja PK/PD 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 s cirozo jeter 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 je bilo povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic, ocenjenim z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50–80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi (AUC), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–49 ml/min) 1,5-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min) 1,6-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi. Ustrezno 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 ledvic 1,9-krat in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 2,0-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podobno se je PC podaljšal za 1,3-krat pri bolnikih z blago okvaro ledvic, 2,2-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in 2,4-krat pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni na voljo.

Ker se rivaroksaban veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi se dializiral.

Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Zdravilo Rufixalo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina 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 m²), ni na voljo.

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan za zdravljenje akutne globoke venske tromboze (GVT), je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (v grobem to predstavljata največje in najmanjše koncentracije med odmerki) 215 (22–535) oziroma 32 (6–239) mikrogramov/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 GVT, ki so prejeli dnevni odmerek 20 mg enkrat na dan, so povprečne geometrične koncentracije (90-% 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-% interval]) koncentracije rivaroksabana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (mikrogramov/l) glede na režim odmerjanja in starost

Časovni intervali								
Enkrat na dan	N	12–< 18 let	N	6–< 12 let				
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)				
Dvakrat na dan	N	6–< 12 let	N	2–< 6 let	N	0,5–< 2 let		
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.)		
Trikrat na dan	N	2–< 6 let	N	od rojstva do < 2 let	N	0,5–< 2 let	N	od rojstva do < 0,5 let
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)
7–8 h 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 posameznimi farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenjevali po uporabi širokega razpona odmerkov (5–30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisana z modelom E_{max} . 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). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah.

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 posameznih odmerkih, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in juvenilne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, 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 vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je povezan s farmakološkim delovanjem rivaroksabana (npr. krvavitve). Embriofetalna toksičnost (postimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, številne svetlejšje lise na površini jeter) in povečana incidenca občasnih malformacij kot tudi spremembe placent so opazili pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja plodov.

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

natrijev lavrilsulfat

laktoza

poloksamer 188

mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni, koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rufixalo 15 mg filmsko obložene tablete:

Škatla z 28 ali 42 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz aluminija-PVC/PE/PVdC.

Rufixalo 20 mg filmsko obložene tablete:

Škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz aluminija-PVC/PE/PVdC.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Drobljenje tablet

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitev v želodcu. Sondo je treba nato sprati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj to lahko povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost učinkovini. Takoj po dajanju zdrobljene tablete v odmerku 15 mg and 20 mg rivaroksabana je potrebno še enteralno hranjenje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/23/02966/004-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 1. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2024