

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ribas 2,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 23,9 mg laktoze (v obliki monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z vgravirano oznako "RVX" na eni strani, ravna na drugi strani in s premerom približno 6,1 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ribas, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino ali s kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogetrela ali tiklopidina, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povečanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravilo Ribas, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (CAD - *coronary artery disease*) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAD - *peripheral artery disease*) z velikim tveganjem za ishemične dogodke.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2,5 mg dvakrat na dan.

- Akutni koronarni sindrom

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Ribas 2,5 mg dvakrat na dan, morajo jemati tudi dnevni odmerek od 75–100 mg acetilsalicilne kisline ali dnevni odmerek od 75–100 mg acetilsalicilne kisline poleg dnevnega odmerka 75 mg klopidogetrela ali standardnega dnevnega odmerka tiklopidina.

Pri vsakem posameznem bolniku je treba redno ocenjevati zdravljenje in pretehtati tveganje za ishemični dogodek proti tveganju za krvavitve. Podaljšanje zdravljenja na več kot 12 mesecev je treba pretehtati pri vsakem bolniku, ker je izkušenj z zdravljenjem do 24 mesecev malo (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z rivaroksabanom je treba začeti čim prej po stabilizaciji dogodka AKS (vključno s postopki revaskularizacije); najprej po 24 urah po sprejemu v bolnišnico in v času, ko bi se parenteralno antikoagulacijsko zdravljenje običajno ukinilo.

- Koronarna arterijska bolezen/simptomatska periferna arterijska bolezen

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Ribas 2,5 mg dvakrat na dan, morajo jemati tudi dnevni odmerek od 75–100 mg acetilsalicilne kisline.

Pri bolnikih po uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini (kirurški ali endovaskularni poseg, vključno s hibridnimi tehnikami) zaradi simptomatske periferne arterijske bolezni se zdravljenja ne sme začeti, dokler ni dosežena hemostaza (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja je treba na podlagi rednih ocen določiti za vsakega posameznega bolnika posebej, pri čemer je treba upoštevati tveganje za trombotične dogodke proti tveganju za krvavitve.

- Akutni koronarni sindrom, koronarna bolezen/simptomatska periferna arterijska bolezen

*Sočasna uporaba z antiagregacijskimi zdravili*

Pri bolnikih z akutnim trombotičnim dogodkom ali posegom na žilah, pri katerih je potrebno dvojno antiagregacijsko zdravljenje je treba nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Ribas 2,5 mg dvakrat na dan oceniti glede na vrsto dogodka ali posega in režima odmerjanja antiagregacijskih zdravil.

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Ribas 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvojnimi antiagregacijskimi zdravili so preučevali pri bolnikih:

- z nedavnim AKS, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in klopidogetrelom/tiklopidinom (glejte poglavje 4.1) in
- po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske periferne arterijske bolezni, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in, kadar je primerno, kratkotrajno uporabo klopidogetrela (glejte poglavji 4.4 in 5.1)

*Izpuščeni odmerki*

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Ribas, mora nadaljevati zdravljenje z rednim odmerkom, kot je priporočeno, ob naslednjem predvidenem času. Bolnik naj ne vzame dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

*Prehod z antagonistov vitamina K na rivaroksaban*

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

*Prehod z rivaroksabana na antagoniste vitamina K*

Obstaja možnost za nezadostno antikoagulacijo pri prehodu z rivaroksabana na antagoniste vitamina K. Med vsakim prehodom na alternativno antikoagulacijsko zdravljenje je treba zagotoviti, da se ustrezna antikoagulacija ne prekine. Treba je poudariti, da lahko rivaroksaban prispeva k povečanju INR.

Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba antagoniste vitamina K jemati sočasno z rivaroksabanom, dokler niso vrednosti  $INR \geq 2,0$ .

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

#### *Prehod s parenteralnih antikoagulantov na rivaroksaban*

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

#### *Prehod z rivaroksabana na parenteralne antikoagulate*

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

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

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

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

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

##### *Starejša populacija*

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Tveganje za krvavitve se povečuje s starostjo (glejte poglavje 4.4).

##### *Telesna masa*

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

##### *Spol*

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2)

##### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

peroralna uporaba

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

##### *Zdrobljene tablete*

Bolniki, ki cele tablete ne morejo pogoltniti, lahko tableto zdravila Ribas tik pred peroralno uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali jabolčno čežano.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

Sočasno zdravljenje AKS z antiagregacijskim zdravljenjem pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom (TIA - *transient ischaemic attack*) (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje CAD/PAD z acetilsalicilno kislino pri bolnikih s predhodno hemoragično ali lakunarno možgansko kapjo ali katero koli drugo možgansko kapjo v zadnjem mesecu (glejte poglavje 4.4).

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih z AKS so učinkovitost in varnost rivaroksabana v odmerku 2,5 mg preučevali v kombinaciji z antiagregacijskimi zdravili, in sicer z acetilsalicilno kislino ali s kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogeta/tiklopidina.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za ishemične dogodke s CAD/PAD so učinkovitost in varnost rivaroksabana v odmerku 2,5 mg preučevali samo v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.

Pri bolnikih po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske periferne arterijske bolezni so učinkovitost in varnost zdravila Ribas 2,5 mg dvakrat na dan preučevali v kombinaciji z antiagregacijskimi zdravili, npr. samo acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino in kratkotrajno uporabo klopidogeta. Če je potrebno, mora biti dvojno antiagregacijsko zdravljenje s klopidogetlom kratkotrajno; dolgotrajnemu dvojnemu antiagregacijskemu zdravljenju se je treba izogibati (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenja v kombinaciji z drugimi antiagregacijskimi zdravili, npr. prasugrelom ali ticagrelorjem, niso preučevali in se ga ne priporoča.

Ves čas zdravljenja je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja.

##### Tveganje za krvavitve

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

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom poleg enotirnega ali dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja 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. Zato bi se lahko poleg ustreznega kliničnega spremljanja za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev opravljale tudi laboratorijske preiskave hemoglobina/hematokrita, če bi se to presodilo kot potrebno.

Pri več podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Zato je treba zdravilo Ribas v kombinaciji z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem pri bolnikih z znanim povečanim tveganjem za krvavitve uporabiti glede na koristi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov. Poleg tega je treba te bolnike po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov zapletov s krvavitvami in anemije (glejte poglavje 4.8).

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

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

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) so lahko ravni rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (povprečno 1,6-krat), kar lahko privede do povečanega tveganja za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 - 29 ml/min je treba zdravilo Ribas uporabljati previdno. Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 15$  ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Če so bolniki sočasno zdravljeni z zdravili, ki vplivajo na hemostazo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), acetilsalicilna kislina in zaviralci agregacije trombocitov ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - *selective serotonin reuptake inhibitors*) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), je potrebna previdnost. Pri bolnikih s tveganjem za pojav razjed v prebavilih, je vredno razmisliti o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5 in 5.1).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Ribas in antiagregacijskimi zdravili, smejo sočasno prejemati NSAID samo, če koristi odtehtajo tveganje za krvavitve.

#### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

- prirojeno ali pridobljeno motnjo strjevanja krvi,
- neurejeno hudo arterijsko hipertenzijo,

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

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z AKS in CAD/PAD, ki:

- so stari  $\geq 75$  let, če sočasno prejemajo acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogetrela ali tiklopidina. Za vsakega posameznega bolnika je treba redno ocenjevati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja.
- imajo nižjo telesno maso ( $< 60$  kg), če sočasno prejemajo acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogetrela ali tiklopidina.
- Bolniki s CAD s hudim simptomatskim popuščanjem srca. Podatki iz študij kažejo, da je za te bolnike zdravljenje z rivaroksabanom lahko manj koristno (glejte poglavje 5.1).

#### Bolniki z rakom

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

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

#### Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

Zdravljenje z zdravilom Ribas pri teh bolnikih ni priporočljivo.

#### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

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

#### Bolniki s predhodno možgansko kapjo in/ali TIA

##### Bolniki z akutnim koronarnim sindromom

Uporaba zdravila Ribas 2,5 mg je kontraindicirana za zdravljenje AKS pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali TIA (glejte poglavje 4.3). Preučevali so nekaj bolnikov z AKS, ki so predhodno doživeli možgansko kap ali TIA, vendar malo število razpoložljivih podatkov o učinkovitosti kaže, da ti bolniki od zdravljenja nimajo koristi.

### Bolniki s koronarno arterijsko boleznijo/periferno arterijsko boleznijo

Uporabe zdravila Ribas pri bolnikih s CAD/PAD s predhodno hemoragično ali lakunarno možgansko kapjo ali ishemično nelakunarno možgansko kapjo v zadnjem mesecu, niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Bolnikov po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske periferne arterijske bolezni s predhodno možgansko kapjo ali TIA niso preučevali. Pri teh bolnikih, ki prejemajo dvojno antiagregacijsko zdravljenje, se je treba zdravljenju z zdravilom Ribas 2,5 mg izogibati.

### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

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

Tveganje za te dogodke se lahko poveča s pooperativno uporabo epiduralnih katetrov ali sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje se lahko poveča tudi s travmatsko punkcijo ali ponavljajočo se epiduralno ali spinalno punkcijo. Bolnike je treba pogosto pregledovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. odrevenelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Če opazite nevrološko ogroženost, sta potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja možnih koristi in tveganj pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantmi, ali pri bolnikih, ki naj bi dobili antikoagulate za tromboprolifakso. Kliničnih izkušenj z uporabo rivaroksabana v odmerku 2,5 mg in antiagregacijskimi zdravili pri teh stanjih ni. Z uporabo zaviralcev agregacije trombocitov je treba prenehati v skladu s priporočili proizvajalca v navodilih za uporabo.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve, povezanega s sočasno uporabo rivaroksabana in nevraksialne (epiduralne/spinalne) anestezije ali spinalne punkcije, upoštevajte farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavljanje ali odstranjevanje epiduralnega katetra ali lumbalne punkcije je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen (glejte poglavje 5.2). Vendar natančen čas, pri katerem je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan.

### 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, prenehati z jemanjem zdravila Ribas 2,5 mg vsaj 12 ur pred posegom. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg in antiagregacijski učinek na trombocite ni zaželen, je treba prenehati z uporabo zaviralcev agregacije trombocitov, kot je navedeno v informacijah o teh zdravilih.

Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečano tveganje za krvavitve in nujnost posega. Zdravilo Ribas je treba ponovno uvesti čim prej po invazivnem postopku ali kirurškem posegu, ko klinično stanje bolnika to dopušča in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

### Starejša populacija

S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### Dermatološke reakcije

V obdobju trženja so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in sindromom DRESS, ki so bile povezane z uporabo

rivaroksabana (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za te reakcije največje na začetku zdravljenja, v večini primerov so se reakcije pojavile v prvih tednih zdravljenja. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba ukiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti v povezavi z ranami na sluznicah.



#### Informacije o pomožnih snoveh

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

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

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

#### Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

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

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

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

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

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

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

#### Antikoagulant

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

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

#### NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

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

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

#### SSRI/SNRI

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

#### Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

#### Induktorji CYP3A4

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

#### Druga sočasno uporabljena zdravila

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

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

#### Laboratorijske vrednosti

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

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

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

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Rivaroksaban ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih, kot sta sinkopa (pogostnost: občasni) in omotica (pogostnost: pogosti) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni učinki, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

Skupno je bilo rivaroksabanu izpostavljenih 69.608 odraslih bolnikov v devetnajstih študijah III. faze in 488 pediatričnih bolnikov v dveh študijah II. faze in dveh študijah III. faze.

**Preglednica 1: Število preskušanih 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                                                    | 6.097             | 10 mg                                                                                                                                                                   | 39 dni                    |
| Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih                                                                                                                  | 3.997             | 10 mg                                                                                                                                                                   | 39 dni                    |
| Zdravljenje globoke venske tromboze (DVT- <i>deep vein thrombosis</i> ), pljučne embolije (PE - <i>pulmonary embolism</i> ) in preprečevanje ponovne DVT in PE | 6.790             | 1. - 21. dan: 30 mg<br>22. dan in naprej:<br><br>20 mg<br>po vsaj 6 mesecih:<br>10 mg ali 20 mg                                                                         | 21 mesecev                |
| Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja | 329               | Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi DVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan | 12 mesecev                |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo                                                            | 7.750             | 20 mg                                                                                                                                                                   | 41 mesecev                |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu                                                                           | 10.225            | 5 mg ali 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogeta ali tiklopidina                                                | 31 mesecev                |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s CAD/PAD                                                                                                | 18.244            | 5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali 10 mg samostojno                                                                                                             | 47 mesecev                |
|                                                                                                                                                                | 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, iz vseh zaključenih študij 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 DVT, PE in preprečevanje ponovne DVT in PE                                                                                                         | 23 % bolnikov                         | 1,6 % bolnikov                            |
| Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja | 39,5 % bolnikov                       | 4,6 % bolnikov                            |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo                                                            | 28 na 100 bolnikov-let                | 2,5 na 100 bolnikov-let                   |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu                                                                           | 22 na 100 bolnikov-let                | 1,4 na 100 bolnikov-let                   |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s CAD/PAD                                                                                                | 6,7 na 100 bolnikov-let               | 0,15 na 100 bolnikov-let**                |
|                                                                                                                                                                | 8,38 na 100 bolnikov-let <sup>#</sup> | 0,74 na 100 bolnikov-let *** <sup>#</sup> |

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

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

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

# iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

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

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

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

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

| Pogosti                                     | Občasni                                     | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|------------|---------|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                                             |       |            |         |
| anemija (tudi ustrezni laboratorijski       | trombocitoza (vključno s povečanim številom |       |            |         |

| Pogosti                                                                                                                                                                                                   | Občasni                                                                                                                                                       | Redki                                                                                                                                                                                                 | Zelo redki                                                          | Neznana |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| parametri)                                                                                                                                                                                                | trombocitov) <sup>A</sup> ,<br>trombocitopenija                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
|                                                                                                                                                                                                           | alergijska reakcija,<br>alergijski<br>dermatitis,<br>angioedem in<br>alergijski edem                                                                          |                                                                                                                                                                                                       | anafilaktične<br>reakcije,<br>vključno z<br>anafilaktičnim<br>šokom |         |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| omotica, glavobol                                                                                                                                                                                         | cerebralna in<br>intrakranialna<br>krvavitev, sinkopa                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| krvavitev v očesu<br>(tudi krvavitev v<br>očesni veznici)                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
|                                                                                                                                                                                                           | tahikardija                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Žilne bolezni</b>                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| hipotenzija,<br>hematom                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| epistaksa,<br>hemoptiza                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       | eozinofilna<br>pljučnica                                            |         |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| krvavitev iz dlesni,<br>krvavitev v<br>prebavilih (tudi<br>rektalne krvavitve),<br>bolečine v<br>prebavilih in<br>trebuhu, dispepsija,<br>navzea, zaprtje <sup>A</sup> ,<br>driska, bruhanje <sup>A</sup> | suha usta                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| povečane vrednosti<br>transaminaz                                                                                                                                                                         | okvara jeter,<br>povečane vrednosti<br>bilirubina,<br>povečane vrednosti<br>alkalne fosfataze v<br>krvi <sup>A</sup> , povečane<br>vrednosti GGT <sup>A</sup> | zlatenica,<br>povečane<br>vrednosti<br>konjugiranega<br>bilirubina (z ali<br>brez sočasnega<br>povečanja<br>vrednosti ALT),<br>holestaza,<br>hepatitis<br>(vključno s<br>hepatocelularno<br>poškodbo) |                                                                     |         |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |         |
| pruritus (tudi<br>občasni primeri<br>generaliziranega                                                                                                                                                     | urtikarija                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                       | Stevens-<br>Johnsonov<br>sindrom/toksična                           |         |

| Pogosti                                                                                                                                                                                                              | Občasni                                                                                                                            | Redki                                      | Zelo redki                                 | Neznana                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pruritusa),<br>izpuščaj,<br>ekhimioza,<br>krvavitev v koži in<br>podkožju                                                                                                                                            |                                                                                                                                    |                                            | epidermalna<br>nekroliza,<br>sindrom DRESS |                                                                                                                                                              |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                    |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
| bolečine v udih <sup>A</sup>                                                                                                                                                                                         | hemartroza                                                                                                                         | krvavitev v<br>mišicah                     |                                            | utesnitveni<br>sindrom<br>( <i>compartment<br/>syndrome</i> ),<br>sekundarno po<br>krvavitvi                                                                 |
| <b>Bolezni sečil</b>                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
| krvavitev v<br>urogenitalnem<br>traktu (tudi<br>hematurija in<br>menoragija <sup>B</sup> ),<br>okvara ledvic (tudi<br>povečane vrednosti<br>kreatinina v krvi,<br>povečane vrednosti<br>sečnine v krvi) <sup>A</sup> |                                                                                                                                    |                                            |                                            | odpoved ledvic/<br>sekundarna<br>akutna odpoved<br>ledvic po<br>krvavitvi, ki<br>povzroči<br>hipoperfuzijo,<br>nefropatija,<br>povezana z<br>antikoagulantmi |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                    |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
| zvišana telesna<br>temperatura <sup>A</sup> ,<br>periferni edem,<br>splošna oslabelost<br>in pomanjkanje<br>energije (tudi<br>utrujenost, astenija)                                                                  | splošno slabo<br>počutje                                                                                                           | lokaliziran edem <sup>A</sup>              |                                            |                                                                                                                                                              |
| <b>Preiskave</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                    |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                      | povečane vrednosti<br>LDH <sup>A</sup> , povečane<br>vrednosti lipaze <sup>A</sup> ,<br>povečane vrednosti<br>amilaze <sup>A</sup> |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                    |                                            |                                            |                                                                                                                                                              |
| krvavitev po<br>posegu (tudi<br>pooperativna<br>anemija in<br>krvavitev iz rane),<br>kontuzija,<br>sekrecija iz rane <sup>A</sup>                                                                                    |                                                                                                                                    | vaskularna<br>psevdoanevrizma <sup>C</sup> |                                            |                                                                                                                                                              |

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

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

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

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

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba rivaroksabana povezana s povečanim tveganjem za prikrita ali očitne krvavitve iz katerih koli tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom 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, v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K. Zato bi se lahko poleg ustreznega kliničnega spremljanja za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev opravljale tudi laboratorijske preiskave hemoglobina/hematokrita, če bi se to presodilo kot potrebno.

Tveganje za krvavitve je lahko povečano pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Zapleti krvavitev se lahko kažejo kot šibkost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnjen šok. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

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

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



### Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi zaplet s krvavitvijo, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno od 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uporabi ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s

postopki za nadzor krvavitev, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje pripravkov iz krvi (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Če krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi specifične protitrombocitne za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske protitrombocitne, kot so koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *prothrombin complex concentrate*), koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa (APCC - *activated prothrombin complex concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Vendar je do sedaj zelo malo kliničnih izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejema rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na majhnem številu predkliničnih podatkov. O ponovnem odmerku rekombinantnega faktorja VIIa bo potrebno razmisliti in ga titrirati glede na izboljšanje krvavitve. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki je specialist za koagulacijo (glejte poglavje 5.1).

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

#### Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh so opazili učinek zaviranja faktorja Xa, ki je odvisen od odmerka. Vpliv rivaroksabana na protrombinski čas (PČ) je odvisen od odmerka in je v tesni povezavi s koncentracijo v plazmi ( $r = 0,98$ ). Podatek velja za meritve z Neoplastinom, ne pa za druge reagentne, ki bi lahko dali drugačne rezultate.

Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulantov.

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

pa je imel 3-faktorski PCC večji in hitrejši celokupni vpliv na vzratne spremembe v tvorbi endogenega trombina kot 4-faktorski PCC (glejte poglavje 4.9).

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

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

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Akutni koronarni sindrom

Klinični program z uporabo rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta (MI) ali možganske kapi pri preiskovancih z nedavnim AKS (miokardnim infarktom z elevacijo spojnice ST [STEMI], miokardnim infarktom brez elevacije spojnice ST [NSTEMI] ali nestabilno angino pectoris). V ključni dvojno slepi študiji ATLAS ACS 2 TIMI 51 so 15.526 bolnikov naključno razdelili po shemi 1:1:1 v eno od treh skupin zdravljenja: zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, z rivaroksabanom v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan ali s placebom dvakrat na dan. Vsi so sočasno prejeli tudi ali samo acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in enega od tienopiridinov (klopidogrela ali tiklopidina). Bolniki z AKS, mlajši od 55 let, so morali imeti bodisi sladkorno bolezen bodisi predhodni miokardni infarkt. Mediana trajanja zdravljenja je bila 13 mesecev in celokupno je zdravljenje trajalo skoraj 3 leta. 93,2 % bolnikov je sočasno prejelo acetilsalicilno kislino in tienopiridin in 6,8 % bolnikov samo acetilsalicilno kislino. Med bolniki, ki so prejeli dvotirno antiagregacijsko zdravljenje, jih je 98,8 % prejelo klopidogrel, 0,9 % tiklopidin in 0,3 % prasugrel. Bolniki so prvi odmerek rivaroksabana prejeli najmanj po 24 urah in do 7. dne (povprečje 4,7 dni) po sprejemu v bolnišnico, vendar takoj, ko je bilo mogoče, po stabilizaciji AKS, vključno s postopki revaskularizacije in v času, ko bi se parenteralno antiagregacijsko zdravljenje običajno ukinito.

Poleg standardnega antiagregacijskega zdravljenja sta bila oba režima, tako 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan kot 5 mg rivaroksabana dvakrat na dan, učinkovita pri nadaljnjem zmanjševanju incidence kardiovaskularnih dogodkov. Zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan je zmanjšalo umrljivost in obstajajo dokazi, da je bilo tveganje za krvavitve pri manjšem odmerku manjše, zato se za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z AKS in zvišanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev priporoča uporaba rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan, sočasno z acetilsalicilno kislino ali s kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogrela ali tiklopidina.

V primerjavi s placebom je rivaroksaban pomembno zmanjšal primarni opazovani izid, kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt ali možgansko kap. Korist zdravljenja se je pokazala z zmanjšanjem kardiovaskularnih smrti in miokardnih infarktov. Učinek se je pojavil kmalu in je bil konstanten v celotnem obdobju zdravljenja (glejte preglednico 4 in sliko 1). Tudi prvi sekundarni opazovani izid (smrt, miokardni infarkt ali možganska kap zaradi vseh vzrokov) se je pomembno zmanjšal. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno pomembno zmanjšanje incidence tromboze žilne opornice v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Incidenca glavnega izida varnosti (velika krvavitev po opredelitvi TIMI, ki ni v povezavi z obvodom koronarne arterije (*non-coronary artery bypass graft*)) je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 6). Vendar pa je bila incidenca posameznih komponent sestavljenega opazovanega izida, krvavitve s smrtnim izidom, hipotenzija, ki je zahtevala zdravljenje z intravenskimi inotropnimi učinkovinami in kirurški poseg zaradi trajajoče krvavitve, med rivaroksabanom in placebom uravnovežena.

V preglednici 5 so prikazani izsledki glede učinkovitosti pri bolnikih po perkutani koronarni intervenciji. Izsledki glede varnosti v podskupini bolnikov po perkutani koronarni intervenciji so primerljivi z izsledki glede celokupne varnosti.

Bolniki s povečanimi vrednostmi biokemičnih označevalcev (troponin ali CK-MB) in brez predhodne možganske kapi/TIA so predstavljali 80 % populacije preiskovancev. Izvidi pri tej populaciji bolnikov so prav tako v skladu z izsledki glede celokupne učinkovitosti in varnosti.

**Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| Populacija preiskovancev                                      | Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>                                                                                                                                               |                                                    |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Odmerjanje                                                    | <b>rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan,</b><br><b>N = 5.114</b><br><b>n (%)</b><br><b>razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio)</b><br><b>(95-odstotni interval zaupanja)</b><br><b>vrednost p <sup>b)</sup></b> | <b>placebo</b><br><b>N = 5.113</b><br><b>n (%)</b> |
| Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap    | 313 (6,1 %)<br>0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*                                                                                                                                                                 | 376 (7,4 %)                                        |
| Smrt, miokardni infarkt ali možganska kap zaradi vseh vzrokov | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*                                                                                                                                                                 | 386 (7,5 %)                                        |
| Kardiovaskularna smrt                                         | 94 (1,8 %)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**                                                                                                                                                                 | 143 (2,8 %)                                        |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                      | 103 (2,0 %)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**                                                                                                                                                                | 153 (3,0 %)                                        |
| Miokardni infarkt                                             | 205 (4,0 %)<br>0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270                                                                                                                                                                  | 229 (4,5 %)                                        |
| Možganska kap                                                 | 46 (0,9 %)<br>1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562                                                                                                                                                                   | 41 (0,8 %)                                         |
| Tromboza žilne opornice                                       | 61 (1,2 %)<br>0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**                                                                                                                                                                 | 87 (1,7 %)                                         |

a) modificirana analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti (celotna analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti, za trombozo žilne opornice)

b) v primerjavi s placebom; p-vrednost Log-Rank

\* statistično superiorno

\*\* nominalno pomembno

**Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51 pri bolnikih po perkutani koronarni intervenciji**

| <b>Populacija preiskovancev</b>                            | <b>Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom po perkutani koronarni intervenciji <sup>a)</sup></b>                                               |                                        |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Odmerjanje</b>                                          | <b>rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan,<br/>N = 3.114<br/>n (%)<br/>razmerje tveganja (HR) (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p <sup>b)</sup></b> | <b>placebo<br/>N = 3.096<br/>n (%)</b> |
| Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap | 153 (4,9 %)<br>0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572                                                                                                             | 165 (5,3 %)                            |
| Kardiovaskularna smrt                                      | 24 (0,8 %)<br>0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**                                                                                                            | 45 (1,5 %)                             |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                   | 31 (1,0 %)<br>0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053                                                                                                              | 49 (1,6 %)                             |
| Miokardni infarkt                                          | 115 (3,7 %)<br>1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829                                                                                                             | 113 (3,6 %)                            |
| Možganska kap                                              | 27 (0,9 %)<br>1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360                                                                                                              | 21 (0,7 %)                             |
| Tromboza žilne opornice                                    | 47 (1,5 %)<br>0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**                                                                                                            | 71 (2,3 %)                             |

a) modificirana analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti (celotna analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti, za trombozo žilne opornice)

b) v primerjavi s placebom; p-vrednost Log-Rank

\*\* nominalno pomembno

**Preglednica 6: Izsledki glede varnosti iz klinične študije III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| <b>Populacija preiskovancev</b>                                                  | <b>Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup></b>                                                                                   |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Odmerjanje</b>                                                                | <b>rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan,<br/>N = 5.115<br/>n (%)<br/>razmerje tveganja (HR) (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p <sup>b)</sup></b> | <b>placebo<br/>N = 5.125<br/>n (%)</b> |
| Velika krvavitev po opredelitvi TIMI, ki ni povezana z obodom koronarnih arterij | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*                                                                                                           | 19 (0,4 %)                             |
| Krvavitev s smrtnim izidom                                                       | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450                                                                                                               | 9 (0,2 %)                              |

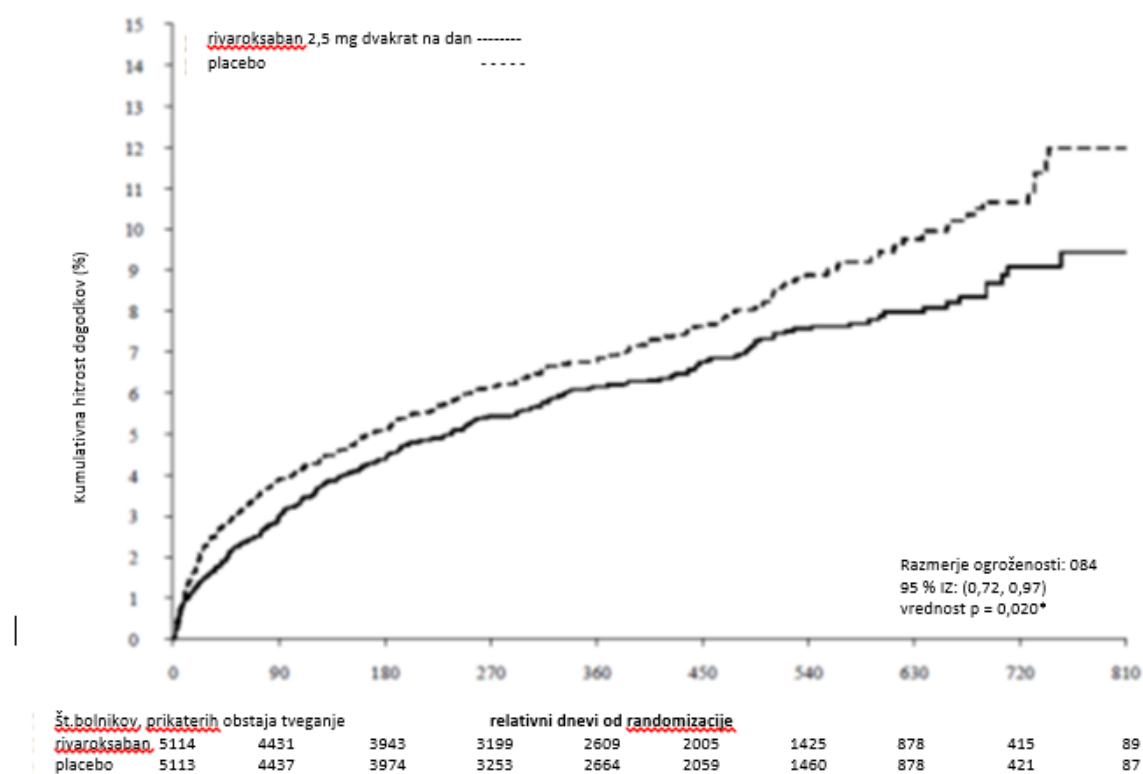
|                                                                                   |                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|
| Simptomatska intrakranialna krvavitev                                             | 14 (0,3 %)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hipotenzija, ki je zahtevala zdravljenje z intravenskimi inotropnimi učinkovinami | 3 (0,1 %)                                 | 3 (0,1 %) |
| Kirurški poseg zaradi trajajoče krvavitve                                         | 7 (0,1 %)                                 | 9 (0,2 %) |
| Transfuzija 4 ali več enot krvi v obdobju 48 ur                                   | 19 (0,4 %)                                | 6 (0,1 %) |

a) populacija iz študije varnosti, med zdravljenjem

b) v primerjavi s placebom; p-vrednost Log-Rank

\* statistično značilno

**Slika 1: Čas do prvega pojava primarnega opazovanega izida učinkovitosti (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap)**



#### Koronarna arterijska bolezen/periferna arterijska bolezen

Študija III. faze COMPASS (27.395 bolnikov, 78,0 % moških, 22,0 % žensk) je dokazala učinkovitost in varnost rivaroksabana pri preprečevanju kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi pri bolnikih s CAD ali simptomatsko PAD in velikim tveganjem za ishemične dogodke. Mediana trajanja spremljanja bolnikov je bila 23 mesecev, največ pa 3,9 let. Preiskovance brez potrebe po neprekinjenem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke so randomizirali v skupino, ki je prejela pantoprazol ali v skupino, ki je prejela placebo. Vse bolnike so nato naključno razdelili po shemi 1:1:1 v skupino, ki je prejela kombinacijo

rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in acetilsalicilne kisline v odmerku 100 mg enkrat na dan, v skupino, ki je prejela rivaroksaban v odmerku 5 mg dvakrat na dan ali v skupino, ki je prejela samo acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan, ter v ustrezne skupine s placebom.

Bolniki s CAD so imeli večžilno CAD in/ali predhodni miokardni infarkt. Bolniki, mlajši od 65 let, so morali imeti aterosklerozo na vsaj dveh žilnih povirjih ali vsaj dva dodatna kardiovaskularna dejavnika tveganja.

Bolniki s PAD so imeli predhodne posege, kot so obvodna operacija ali perkutana transluminalna angioplastika ali amputacija okončine ali stopala zaradi arterijske žilne bolezni ali intermitentne klavdikacije z gleženjskim indeksom  $< 0,90$  in/ali pomembne stenoze periferne arterije ali predhodne karotidne revaskularizacije ali asimptomatske stenoze karotidne arterije  $\geq 50\%$ .

Med izključitvenimi kriteriji so bili potreba po dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju ali drugem antiagregacijskem ali peroralnem antikoagulantnem zdravljenju brez acetilsalicilne kisline in bolniki z velikim tveganjem za krvavitve ali srčno popuščanje z iztisnim deležem  $< 30\%$  ali razreda III. ali IV. po klasifikaciji NYHA (*New York Heart Association*) ali kakršna koli ishemična, nelakunarna možganska kap v zadnjem mesecu ali hemoragična ali lakunarna možganska kap v anamnezi.

Rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan je bil pri zmanjševanju primarnega opazovanega izida, kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta, možganske kapi, superioren acetilsalicilni kislini v odmerku 100 mg (glejte preglednico 7 in sliko 2).

Opazili so pomembno povečanje primarnega varnostnega izida (velike krvavitve po prirejenih merilih združenja ISTH) pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in acetilsalicilne kisline v odmerku 100 mg enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg (glejte preglednico 8).

Opazena korist kombinacije rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in acetilsalicilne kisline v odmerku 100 mg enkrat na dan, v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan, je bila za primarni izid učinkovitosti razmerje tveganja 0,89 (95 % IZ 0,7 – 1,1) pri bolnikih  $\geq 75$  let (incidenca: 6,3 % proti 7,0 %) in razmerje tveganja 0,70 (95 % IZ 0,6 – 0,8) pri bolnikih  $< 75$  let (3,6 % proti 5,0 %). Opaženo povečanje tveganja za velike krvavitve po prirejenih merilih združenja ISTH je bilo razmerje tveganja 2,12 (95 % IZ 1,5 – 3,0) pri bolnikih  $\geq 75$  let (5,2 % proti 2,5 %) in razmerje tveganja 1,53 (95 % IZ 1,2 – 1,9) pri bolnikih  $< 75$  let (2,6 % proti 1,7 %).

Uporaba 40 mg pantoprazola enkrat na dan poleg antitrombotičnega preiskuvanega zdravila pri bolnikih, pri katerih ni klinično potrebna uporaba zaviralca protonske črpalke, ni pokazala koristi pri preprečevanju dogodkov v zgornjem delu prebavil (kar obsega krvavitve v zgornjem delu prebavil, razjede v zgornjem delu prebavil, obstrukcijo ali perforacijo zgornjega dela prebavil); incidenca dogodkov v zgornjem delu prebavil je bila 0,39/100 bolnik let v skupini, ki je prejela 40 mg pantoprazola enkrat na dan in 0,44/100 bolnik let v skupini, ki je prejela placebo enkrat na dan.

**Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze COMPASS**

| Populacija preiskovancev                                   | Bolniki s CAD/PAD <sup>a)</sup>                                                                                           |        |                                                                  |        |                                                   |                          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                            | rivaroksaban<br>2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z<br>acetilsalicilno kislino<br>100 mg enkrat na dan<br><br>N = 9.152 |        | acetilsalicilna kislina<br>100 mg enkrat na dan<br><br>N = 9.126 |        |                                                   |                          |
|                                                            | bolniki z dogodki                                                                                                         | % KM   | bolniki z dogodki                                                | % KM   | razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) | p-vrednost <sup>b)</sup> |
| Možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt | 379 (4,1 %)                                                                                                               | 5,20 % | 496 (5,4 %)                                                      | 7,17 % | 0,76 (0,66; 0,86)                                 | p = 0,00004*             |
| - Možganska kap                                            | 83 (0,9 %)                                                                                                                | 1,17 % | 142 (1,6 %)                                                      | 2,23 % | 0,58 (0,44; 0,76)                                 | p = 0,00006              |
| - Miokardni infarkt                                        | 178 (1,9 %)                                                                                                               | 2,46 % | 205 (2,2 %)                                                      | 2,94 % | 0,86 (0,70; 1,05)                                 | p = 0,14458              |
| - Kardiovaskularna smrt                                    | 160 (1,7 %)                                                                                                               | 2,19 % | 203 (2,2 %)                                                      | 2,88 % | 0,78 (0,64; 0,96)                                 | p = 0,02053              |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                   | 313 (3,4 %)                                                                                                               | 4,50 % | 378 (4,1 %)                                                      | 5,57 % | 0,82 (0,71; 0,96)                                 |                          |
| Akutna ishemija uda                                        | 22 (0,2 %)                                                                                                                | 0,27 % | 40 (0,4 %)                                                       | 0,60 % | 0,55 (0,32; 0,92)                                 |                          |

a) analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti, primarne analize

b) v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg; p-vrednost Log-Rank

\* Zmanjšanje primarnega izida učinkovitosti je bilo statistično superiorno.

% KM: ocena kumulativnega tveganja po metodi Kaplan-Meier, izračunana na 900 dni

**Preglednica 8: Izsledki glede varnosti iz klinične študije III. faze COMPASS**

| Populacija preiskovancev                                                                                                                            | Bolniki s CAD/PAD <sup>a)</sup>                                                                                                                                    |                                                                                                        |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Odmerjanje                                                                                                                                          | rivaroksaban<br>2,5 mg dvakrat na dan<br>v kombinaciji z<br>acetilsalicilno<br>kislino 100 mg<br>enkrat na dan<br><br>N = 9.152<br>n (% kumulativnega<br>tveganja) | acetilsalicilna<br>kislina 100 mg<br>enkrat na dan<br><br>N = 9.126<br>n (% kumulativnega<br>tveganja) | razmerje<br>tveganja<br>(95-odstotni<br>interval<br>zaupanja)<br><br>p-vrednost <sup>b)</sup> |
| Velika krvavitev po prirejenih<br>merilih združenja ISTH                                                                                            | 288 (3,9 %)                                                                                                                                                        | 170 (2,5 %)                                                                                            | 1,70 (1,40; 2,05)<br>p < 0,00001                                                              |
| - Krvavitev s smrtnim izidom                                                                                                                        | 15 (0,2 %)                                                                                                                                                         | 10 (0,2 %)                                                                                             | 1,49 (0,67; 3,33)<br>p = 0,32164                                                              |
| - Simptomatska krvavitev v<br>kritičnem organu (brez<br>smrtnega izida)                                                                             | 63 (0,9 %)                                                                                                                                                         | 49 (0,7 %)                                                                                             | 1,28 (0,88; 1,86)<br>p = 0,19679                                                              |
| - Krvavitev na mestu<br>kirurškega posega, ki<br>zahteva ponovni kirurški<br>poseg (brez smrtnega izida,<br>ne v kritičnem organu)                  | 10 (0,1 %)                                                                                                                                                         | 8 (0,1 %)                                                                                              | 1,24 (0,49; 3,14)<br><br>p = 0,65119                                                          |
| - Krvavitev, zaradi katere je<br>potrebna hospitalizacija<br>(brez smrtnega izida, ne v<br>kritičnem organu, ponovni<br>kirurški poseg ni potreben) | 208 (2,9 %)                                                                                                                                                        | 109 (1,6 %)                                                                                            | 1,91 (1,51; 2,41)<br>p < 0,00001                                                              |
| - s prenočitvijo                                                                                                                                    | 172 (2,3 %)                                                                                                                                                        | 90 (1,3 %)                                                                                             | 1,91 (1,48; 2,46)<br>p < 0,00001                                                              |
| - brez prenočitve                                                                                                                                   | 36 (0,5 %)                                                                                                                                                         | 21 (0,3 %)                                                                                             | 1,70 (0,99; 2,92)<br>p = 0,04983                                                              |
| Velika krvavitev v prebavilih                                                                                                                       | 140 (2,0 %)                                                                                                                                                        | 65 (1,1 %)                                                                                             | 2,15 (1,60; 2,89)<br>p < 0,00001                                                              |
| Velika intrakranialna krvavitev                                                                                                                     | 28 (0,4 %)                                                                                                                                                         | 24 (0,3 %)                                                                                             | 1,16 (0,67; 2,00)<br>p = 0,59858                                                              |

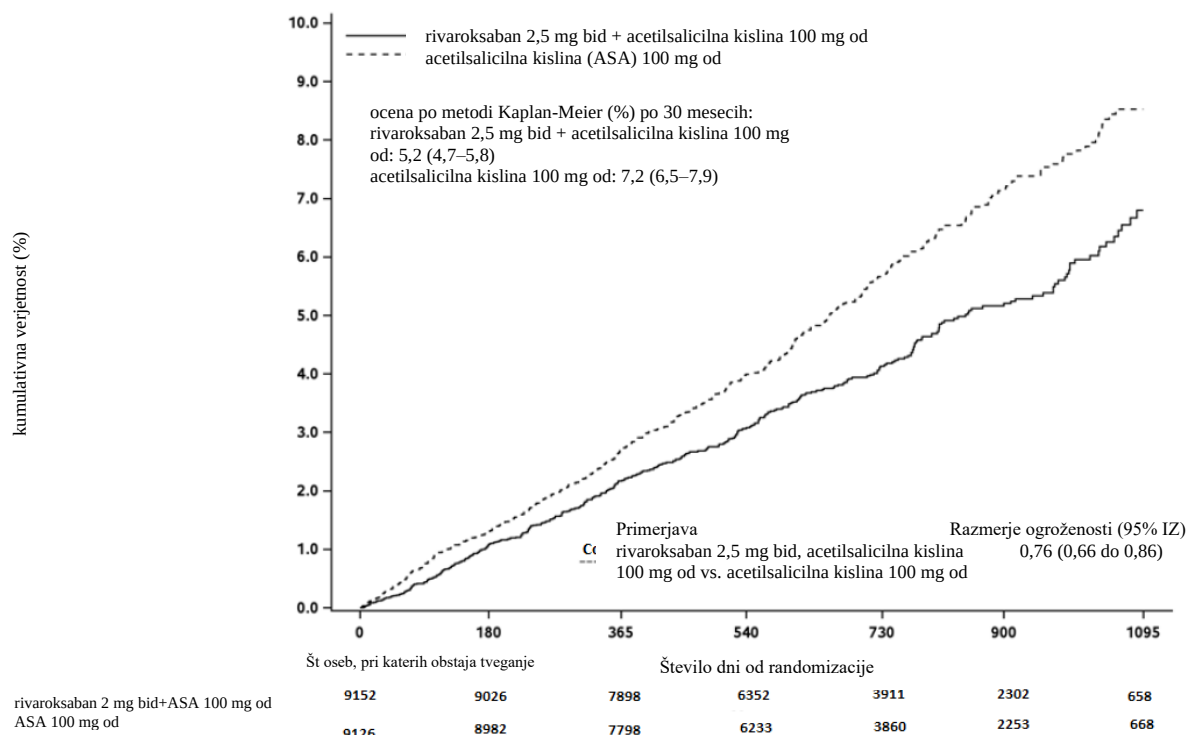
a) analiza populacije, ki jo nameravamo zdraviti, primarne analize

b) v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg; p-vrednost Log-Rank

n: ocena kumulativnega tveganja (ocena po metodi Kaplan-Meier) po 30 mesecih; ISTH: Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*



**Slika 2: Čas do prvega pojava primarnega opazovanega izida učinkovitosti (možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt) v klinični študiji COMPASS**



bid: dvakrat na dan; od: enkrat na dan; IZ: interval zaupanja

Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAD v ključnem dvojno slepem preskušanju **VOYAGER PAD III**. faze so 6.564 bolnikov po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini (kirurški ali endovaskularni poseg, vključno s hibridnimi tehnikami) zaradi simptomatske PAD naključno razdelili v eno od dveh skupin za antitrombotično zdravljenje, in sicer v skupino z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan oz. v skupino z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, po shemi 1 : 1. Bolniki so lahko dodatno prejeli standardni odmerek klopidogetrela enkrat na dan do 6 mesecev. Cilj študije je bil dokazati učinkovitost in varnost rivaroksabana v kombinaciji z acetilsalicilno kislino za preprečevanje miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin ali večje amputacije zaradi žilnega vzroka pri bolnikih po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnjih okončinah zaradi simptomatske PAD. Vključeni so bili bolniki, stari  $\geq 50$  let, z dokumentirano zmerno do hudo simptomatsko aterosklerotično PAD spodnjih okončin, dokazano tako klinično (tj. funkcionalne omejitve) kot tudi anatomsko (tj. slikovni dokazi PAD distalno od zunanje iliakalne arterije) in hemodinamsko (gleženjsko-brahialni indeks [ABI - *ankle-brachial-index*]  $\leq 0,80$  ali prstno-brahialni indeks [TBI - *toe-brachial-index*]  $\leq 0,60$  za bolnike brez predhodne anamneze revaskularizacije okončin ali ABI  $\leq 0,85$  ali TBI  $\leq 0,65$  za bolnike s predhodno anamnezo revaskularizacije okončin). Bolniki, ki potrebujejo dvojno antiagregacijsko zdravljenje več kot 6 mesecev ali katero koli dodatno antiagregacijsko zdravljenje, razen acetilsalicilne kisline in klopidogetrela, ali peroralno antikoagulantno zdravljenje, pa tudi bolniki z anamnezo intrakranialne krvavitve, možganske kapi ali TIA ter bolniki z eGFR  $< 15$  ml/min so bili izključeni. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 24 mesecev, najdlje pa 4,1 leta. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 67 let, 17 % bolnikov pa je bilo starih  $> 75$  let. Mediani čas od indeksnega revaskularizacijskega posega do začetka zdravljenja v študiji je bil v celotni populaciji 5 dni (6 dni po kirurški in 4 dni po endovaskularni revaskularizaciji, vključno s hibridnimi tehnikami). Skupno je 53,0 % bolnikov prejelo kratkotrajno osnovno zdravljenje s klopidogetrelom z medianim časom

zdravljenja 31 dni. V skladu s protokolom študije je bilo zdravljenje mogoče začeti čim prej, vendar najpozneje 10 dni po uspešnem ustreznem revaskularizacijskem posegu in po vzpostavitvi hemostaze. Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan je bil v primerjavi s samo acetilsalicilno kislino superioren pri zmanjševanju pojavnosti primarnega končnega izida, sestavljenega iz miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin in večje amputacije zaradi žilnega vzroka (glejte preglednico 9). Pojavnost primarnega varnostnega izida večjih krvavitev po merilih TIMI se je povečala pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom in acetilsalicilno kislino, brez povečanja števila smrtnih ali intrakranialnih krvavitev (glejte preglednico 10). Sekundarni izidi učinkovitosti so bili testirani v vnaprej določenem, hierarhičnem vrstnem redu (glejte preglednico 9).

**Preglednica 9: Izsledki glede učinkovitosti iz študije III. faze VOYAGER PAD**

| Preizkušana populacija                                                                                      | Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAD <sup>a)</sup>                                             |                                                                                                 |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Odmerek zdravila                                                                                            | 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, N = 3286 n (% kumulativnega tveganja) <sup>c)</sup> | 100mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan N = 3278 n (% kumulativnega tveganja) <sup>c)</sup> | razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) <sup>d)</sup> |
| <b>Primarni izid učinkovitosti <sup>b)</sup></b>                                                            | <b>508 (15,5 %)</b>                                                                                                                                   | <b>584 (17,8 %)</b>                                                                             | <b>0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>                 |
| - MI                                                                                                        | 131 (4,0 %)                                                                                                                                           | 148 (4,5 %)                                                                                     | 0,88 (0,70; 1,12)                                                  |
| - Ishemična možganska kap                                                                                   | 71 (2,2 %)                                                                                                                                            | 82 (2,5 %)                                                                                      | 0,87 (0,63; 1,19)                                                  |
| - Kardiovaskularna smrt                                                                                     | 199 (6,1 %)                                                                                                                                           | 174 (5,3 %)                                                                                     | 1,14 (0,93; 1,40)                                                  |
| - Akutna ishemija okončine <sup>f)</sup>                                                                    | 155 (4,7 %)                                                                                                                                           | 227 (6,9 %)                                                                                     | 0,67 (0,55; 0,82)                                                  |
| - Večja amputacija zaradi žilnega vzroka                                                                    | 103 (3,1 %)                                                                                                                                           | 115 (3,5 %)                                                                                     | 0,89 (0,68; 1,16)                                                  |
| <b>Sekundarni izid učinkovitosti</b>                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                 |                                                                    |
| Nenačrtovana revaskularizacija indeksne okončine zaradi ponavljajoče se ishemije okončine                   | 584 (17,8 %)                                                                                                                                          | 655 (20,0 %)                                                                                    | 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>                        |
| Hospitalizacija zaradi koronarnega ali perifernega vzroka (katera koli spodnja okončina) trombotične narave | 262 (8,0 %)                                                                                                                                           | 356 (10,9 %)                                                                                    | 0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 <sup>e)*</sup>                        |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                                                                    | 321 (9,8 %)                                                                                                                                           | 297 (9,1 %)                                                                                     | 1,08 (0,92; 1,27)                                                  |
| VTE                                                                                                         | 25 (0,8 %)                                                                                                                                            | 41 (1,3 %)                                                                                      | 0,61 (0,37; 1,00)                                                  |

a) analizni nabor z namenom zdravljenja, primarne analize; ocena glede na ICAC

b) sestavljen iz MI, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti (kardiovaskularne smrti in smrti zaradi neznanega vzroka), akutne ishemije okončin in večje amputacije zaradi žilnega vzroka

c) upošteva se le prvi pojav analiziranega izida v okviru obsega podatkov pri preizkušancu

d) Razmerje ogroženosti (95-% IZ) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetela, kjer je edina sopsremenljivka vrsta zdravljenja.

e) Enostranska p-vrednost temelji na testu log-rank, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetela, kjer je faktor vrsta zdravljenja.

f) akutna ishemija okončin je opredeljena kot nenadno znatno poslabšanje perfuzije okončin, bodisi z novim pulznim deficitom ali potrebo po terapevtskem posegu (tj. tromboliza ali trombektomija ali urgentna revaskularizacija), ki zahteva hospitalizacijo

\* Zmanjšanje pojavnosti izida učinkovitosti je bilo statistično superiorno.

IZ: interval zaupanja; MI: miokardni infarkt; ICAC: Neodvisni odbor za klinično presojo (Independent Clinical Adjudication Committee)

#### Preglednica 10: Izsledki glede varnosti iz študije III. faze VOYAGER PAD

| Preizkušana populacija                                                                    | Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAD <sup>a)</sup>                                             |                                                                                                        |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Odmerek zdravila                                                                          | 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, N = 3286 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup> | 100mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan<br><br>N = 3248 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup> | razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) <sup>c)</sup><br><br>p-vrednost <sup>d)</sup> |
| Velike krvavitve po merilih TIMI (v povezavi s CABG/ni v povezavi s CABG)                 | 62 (1,9 %)                                                                                                                                            | 44 (1,4 %)                                                                                             | 1,43 (0,97; 2,10)<br>p = 0,0695                                                                    |
| - Krvavitev s smrtnim izidom                                                              | 6 (0,2 %)                                                                                                                                             | 6 (0,2 %)                                                                                              | 1,02 (0,33; 3,15)                                                                                  |
| - Intrakranialna krvavitev                                                                | 13 (0,4 %)                                                                                                                                            | 17 (0,5 %)                                                                                             | 0,78 (0,38; 1,61)                                                                                  |
| - Prikrita krvavitev, povezana z zmanjšanjem vrednosti Hb $\geq$ 50 g/l / Hct $\geq$ 15 % | 46 (1,4 %)                                                                                                                                            | 24 (0,7 %)                                                                                             | 1,94 (1,18; 3,17)                                                                                  |
| Velike krvavitve po merilih združenja ISTH                                                | 140 (4,3 %)                                                                                                                                           | 100 (3,1 %)                                                                                            | 1,42 (1,10; 1,84)<br>p = 0,0068                                                                    |
| - Krvavitev s smrtnim izidom                                                              | 6 (0,2 %)                                                                                                                                             | 8 (0,2 %)                                                                                              | 0,76 (0,26; 2,19)                                                                                  |
| - Krvavitev v kritični organ brez smrtnega izida                                          | 29 (0,9 %)                                                                                                                                            | 26 (0,8 %)                                                                                             | 1,14 (0,67; 1,93)                                                                                  |

|                                                                  |             |             |                   |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Klinično pomembna, ne velika krvavitev po merilih združenja ISTH | 246 (7,6 %) | 139 (4,3 %) | 1,81 (1,47; 2,23) |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------|

<sup>a)</sup> Varnostni analizni nabor (vsi randomizirani preizkušanci z vsaj enim odmerkom študijskega zdravila), ICAC: Neodvisni odbor za klinično presojo (Independent Clinical Adjudication Committee)

<sup>b)</sup>  $n$  = število preizkušancev z dogodki,  $N$  = število preizkušancev izpostavljenih tveganju,

$\% = 100 * n/N$ ,  $n/100$  b-let = razmerje med številom preizkušancev z incidenčnimi

dogodki/kumulativnim časom izpostavljenosti tveganju

<sup>c)</sup> Razmerje ogroženosti (95-% IZ) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetrela, kjer je edina sopsremenljivka vrsta zdravljenja.

<sup>d)</sup> Dvostranska p-vrednost temelji na testu log-rank, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetrela, kjer je faktor vrsta zdravljenja.

### Koronarna bolezen s srčnim popuščanjem

V študijo **COMMANDER HF** je bilo vključenih 5.022 bolnikov s srčnim popuščanjem in pomembno koronarno boleznijo (CAD), ki so bili hospitalizirani zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja.

Naključno so bili razvrščeni v eno od dveh zdravljenih skupin bolnikov: skupino, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan ( $N = 2.507$ ) oziroma skupino, ki je prejela placebo ( $N = 2.515$ ). Celotna mediana trajanja študije je bila 504 dni. Bolniki so morali imeti simptomatsko srčno popuščanje najmanj 3 mesece in iztisni delež levega prekata (LVEF – *left ventricular ejection fraction*)  $\leq 40\%$  v enem letu pred vključitvijo. Ob randomizaciji je bila mediana iztisnega deleža 34 % (IQR: 28 % – 38 %) in 53 % preiskovancev je bilo razvrščenih v III. ali IV. razred po klasifikaciji NYHA. Analize primarne učinkovitosti (t.j. smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) so pokazale, da ni statistično pomembne razlike med skupino bolnikov zdravljenih z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan in skupino bolnikov, ki je prejela placebo z HR = 0,94 (95 % IZ 0,84–1,05),  $p = 0,270$ . Pri smrti zaradi vseh vzrokov ni bilo razlike med rivaroksabanom in placebom glede števila dogodkov (pogostnost dogodkov na 100 bolnik let; 11,41 v primerjavi z 11,63, HR: 0,98; 95 IZ: 0,87 do 1,10;  $p = 0,743$ ). Pogostnost miokardnega infarkta na 100 bolnik let (rivaroksaban v primerjavi s placebom) je bila 2,08 v primerjavi z 2,52 (HR 0,83; 95 % IZ: 0,63 do 1,08;  $p = 0,165$ ) in pogostnost možganske kapi na 100 bolnik let 1,08 v primerjavi z 1,62 (HR: 0,66; 95 % IZ: 0,47 do 0,95,  $p = 0,023$ ). Glavni varnostni izid (tj. krvavitev s smrtnim izidom ali krvavitev v kritični organ z možnostjo za trajno okvaro) se je pojavil pri 18 (0,7 %) bolnikih, v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan, in pri 23 (0,9 %) bolnikih v skupini, ki je prejela placebo (HR = 0,80 (95 % IZ 0,43–1,49),  $p = 0,484$ ). V skupini, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom je bilo statistično pomembno povečanje velikih krvavitev po merilih združenja ISTH v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (pogostnost dogodkov na 100 bolnik let: 2,04 v primerjavi z 1,21, HR 1,68; 95 % IZ: 1,18 do 2,39;  $p = 0,003$ ).

Pri bolnikih z blagim in zmernim srčnim popuščanjem so bili učinki zdravljenja v podskupini študije COMPASS podobni učinkom v celotni preizkušani populaciji (glejte poglavje CAD/PAD).

### Bolniki z visoko tveganjem 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 s kreatininskim očistkom (CrCl)  $< 50$  ml/min), 61 pa na varfarin (INR 2,0–3,0). Trombembolični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, randomiziranih na varfarin, niso poročali o nobenem dogodku. V skupini, ki je prejela rivaroksaban, se je večja krvavitev pojavila pri 4 bolnikih (7 %), v skupini, ki je prejela varfarin, pa pri 2 bolnikih (3 %).

### Pediatrična populacija

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in biološka uporabnost je za 2,5-mg in 10-mg tablete visoka (80 - 100 %), ne glede na to, ali se vzame na tešče ali s hrano. Pri 2,5-mg in 10-mg odmerku hrana ne vpliva na AUC ali  $C_{\max}$  rivaroksabana. 2,5-mg in 10-mg tablete rivaroksabana se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

Farmakokinetika rivaroksabana je približno linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri večjih odmerkih je absorpcija rivaroksabana omejena z raztapljanjem. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta. To je bolj izrazito pri jemanju rivaroksabana na tešče kot skupaj s hrano. Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna z interindividualno variabilnostjo (koeficient variacije %) v razponu od 30 % do 40 %.

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

Biološka uporabnost (AUC in  $C_{\max}$ ) rivaroksabana v odmerku 20 mg, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi, čemur je sledil tekoči obrok, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija in izločanje

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

Rivaroksaban se presnavlja s CYP3A4, CYP2J2 in z mehanizmi, ki niso odvisni od CYP. Glavna mesta biotransformacije so oksidativna razgradnja morfolinonske skupine in hidroliza amidnih vezi.

Glede na *in vitro* preizkuse je rivaroksaban substrat transportnih beljakovin P-gp (P-glikoprotein) in Bcrp (*breast cancer resistance protein*).

V humani plazmi je najpomembnejša spojina rivaroksaban v nespremenjeni obliki; pomembnih ali aktivnih presnovkov v krvnem obtoku ni. Sistemski očistek rivaroksabana je približno 10 l/h, kar ga uvršča med spojine z majhnim očistkom. Po intravenski uporabi 1-mg odmerka je razpolovni čas

izločanja približno 4,5 ur. Po peroralni uporabi je izločanje omejeno s hitrostjo absorpcije. Rivaroksaban se iz plazme izloči s končnim razpolovnim časom od 5 do 9 ur pri mladih osebah in s končnim razpolovnim časom od 11 do 13 ur pri starejših.

#### Posebne skupine

##### *Spol*

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

##### *Starejša populacija*

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

##### *Različne kategorije telesne mase*

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

##### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

##### *Okvara jeter*

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

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

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

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

##### *Okvara ledvic*

Z meritvami očistka kreatinina so ugotovili povečanje v izpostavljenosti rivaroksabanu, povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri posameznikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracij rivaroksabana v plazmi (AUC), pri posameznikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) 1,5-kratno povečanje in

pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) 1,6-kratno povečanje. Ustrezna povečanja farmakodinamičnih učinkov so bila bolj izrazita. Pri posameznikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic je bilo celokupno zaviranje aktivnosti faktorja Xa večje za faktor 1,5,

1,9 in 2,0, v primerjavi z zdravimi prostovoljci. PČ je bil podobno podaljšan za faktor 1,3, 2,2 in 2,4. Podatkov o bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni.

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

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

#### Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri AKS, je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 12 ur po odmerku (kar v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmernim intervalom) 47 (13 - 123) oziroma 9,2 (4,4 - 18) mikrogramov/l.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in več farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenili po uporabi širokega razpona odmerkov (od 5 - 30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo

rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisal z model  $E_{max}$ . Za PČ je bil primernejši linearni model. Naklon krivulje se je pomembno razlikoval glede na uporabljeni reagent za merjenje PČ. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih preskušanj II. in III. faze so bili skladni s podatki, ki so jih ugotovili pri zdravih preiskovancih.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost za indikaciji AKS in CAD/PAD pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hipromeloza (E464)

natrijev lavrilsulfat

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

Filmska obloga  
makrogol 3350  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

aluminij/PVC pretisni omoti

škafle s 30 ali 60 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

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

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

H/19/02617/001-002

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

Datum prve odobritve: 01.07.2019



Datum zadnjega podaljšanja: 12.03.2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27.10.2023