

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Teva 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 177,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Roza filmsko obložena tableta, premera približno 8 mm, okrogla z vtisnjeno ozanko »T« na eni strani in z oznako »1R« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

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

- Po velikem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5-tedensko zdravljenje.
- Po velikem kirurškem posegu na kolenu se priporoča 2-tedensko zdravljenje.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Rivaroksaban Teva, ga mora vzeti takoj ko se spomni in nato naj naslednji dan nadaljuje z jemanjem zdravila Rivaroksaban Teva enkrat na dan, kot je priporočeno.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE

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

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

Pri bolnikih z izzvano GVT ali PE, ki ni povezana s pomembnimi prehodnimi dejavniki tveganja, neizzvano GVT ali PE ali s ponavljajočo GVT ali PE v anamnezi, je treba razmisliti o dolgotrajnem zdravljenju.

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

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

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

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Rivaroksaban Teva

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

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

Zamenjava zdravila Rivaroksaban Teva z antagonisti vitamina K (AVK)

Obstaja možnost za neustrezno antitrombotično zaščito pri zamenjavi zdravila Rivaroksaban Teva z antagonisti vitamina K. Pri zamenjavi z drugim antitrombotikom je treba zagotoviti stalno ustrezno antitrombotično zaščito. Treba je poudariti, da lahko zdravilo Rivaroksaban Teva vpliva na povišanje vrednosti INR. Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Rivaroksaban Teva na antagoniste vitamina K, je treba zdravilo Rivaroksaban Teva in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti INR $\geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi antagonista vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonista vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonista vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati zdravilo Rivaroksaban Teva in antagonist vitamina K, se

vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Rivaroksaban Teva, vendar pa se mora določiti pred naslednjim odmerkom zdravila Rivaroksaban Teva. Ko se zdravilo Rivaroksaban Teva preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Rivaroksaban Teva (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zamenjava antitrombotika za parenteralno uporabo z zdravilom Rivaroksaban Teva

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

Zamenjava zdravila Rivaroksaban Teva z antitrombotikom za parenteralno uporabo

Prvi odmerek antitrombotika za parenteralno uporabo je treba dati takrat, ko je čas za naslednji odmerek zdravila Rivaroksaban Teva.

Posebne populacije

Okvara ledvic

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

- Za preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena bolnikom z blago (očistek kreatinina 50 ml/min – 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 30 ml/min - 49 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).
- Za zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE: bolnikom z blago (očistek kreatinina 50 ml/min – 80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 ml/min – 29 ml/min) okvaro ledvic: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan. Nato, ko je priporočen odmerek 20 mg enkrat na dan, je smiselno razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg enkrat na dan na 15 mg enkrat na dan, če je pri bolniku ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Uporaba priporočenega 15 mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modeliranju in ga niso preučevali v tem kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Če je priporočen odmerek 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Rivaroksaban Teva je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda B in C po Child-Pugh-u (glejte poglavji 4.3. in 5.2).

Starejši bolniki

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost rivaroksabana v odmerku 10 mg pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Zato se uporabe zdravila Rivaroksaban Teva 10 mg tablete pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Rivaroksaban Teva je namenjeno za peroralno uporabo.

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

Zdrobljene tablete

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitve.

Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotne maligne neoplazme z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, prisotnost varic požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.

Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antitrombotikom, npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), antitrombotiki za peroralno uporabo (varfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih zamenjave antitrombotičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Tveganje za krvavitve:

Kot pri uporabi drugih antitrombotikov, je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Rivaroksaban Teva, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Teva je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno.

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

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

Čeprav pri zdravljenju z rivaroksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje koncentracije rivaroksabana v krvi, je lahko v izjemnih primerih, ko bi lahko podatki o koncentraciji rivaroksabana v krvi pomagali pri klinični odločitvi (npr. pri prekomernem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu), v pomoč določanje vrednosti rivaroksabana s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti antifaktorja-Xa (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

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

Interakcije z drugimi zdravili

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products), acetilsalicilno kislino, zaviralce agregacije trombocitov ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) in zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI – Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors), je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

Bolniki z rakom

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

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

Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba antitrombotikov za peroralno uporabo 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 kardioliipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje z antitrombotiki za peroralno uporabo z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Kirurški poseg pri zlomu kolka

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

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

Zdravilo Rivaroksaban Teva se ne priporoča kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost rivaroksabana v teh kliničnih stanjih nista bili dokazani.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

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

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

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

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

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

Starejši bolniki

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

Reakcije na koži

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih kožnih reakcijah, tudi Stevens-Johnsonovem sindromu/toksični epidermalni nekrolizi in sindromu DRESS (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ki so bile povezane z uporabo rivaroksabana (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za te reakcije največje na začetku zdravljenja, v večini primerov se reakcije pojavijo v prvih tednih zdravljenja. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

Pomožne snovi

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

Učinkovine, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, lahko v manjši meri povečajo koncentracijo rivaroksabana v plazmi. Klaritromicin (odmerek 500 mg dvakrat na dan), ki močno zavira CYP3A4 in je zmeren zaviralec P-gp, je povzročil 1,5-kratno povečanje povprečne AUC rivaroksabana in 1,4-kratno povečanje C_{max} . Medsebojno delovanje s klaritromicinom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z visokim tveganjem (bolniki z okvaro ledvic, glejte poglavje 4.4).

Eritromicin (odmerek 500 mg trikrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4 in P-gp, je povzročil 1,3-kratno povečanje povprečne AUC in C_{max} rivaroksabana. Medsebojno delovanje z eritromicinom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z visokim tveganjem. Eritromicin (odmerek 500 mg trikrat na dan) je povzročil 1,8-kratno povečanje povprečne AUC za rivaroksaban in 1,6-kratno povečanje C_{max} pri bolnikih z blago okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je eritromicin povzročil 2,0-kratno povečanje povprečne AUC za rivaroksaban in 1,6-kratno povečanje C_{max} v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Eritromicin dodatno poveča učinek okvare ledvic (glejte poglavje 4.4).

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

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

Antitrombotiki

Pri sočasni uporabi odmerkov enoksaparina (40 mg enkratni odmerek) in rivaroksabana (10 mg enkratni odmerek) so opazili dodatno zaviranje faktorja Xa brez dodatnega učinka na teste strjevanja krvi (PČ, aPTČ). Enoksaparin ni vplival na farmakokinetiko rivaroksabana. Zaradi večjega tveganja za krvavitve je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druge antitrombotike, potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

Po sočasni uporabi rivaroksabana (v odmerku 15 mg) in naproksena (v odmerku 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 (v odmerku 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 (v odmerku 15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij. V podskupini bolnikov se je pomembno podaljšal čas krvavitve; sprememba ni bila povezana z agregacijo trombocitov, niti z vrednostjo P-selektina ali receptorja GPIIb/IIIa.

Med sočasno uporabo rivaroksabana in NSAID (tudi acetilsalicilne kisline) ali zaviralcev agregacije trombocitov je potrebna previdnost, ker ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

SSRI/SNRI

Tako kot pri drugih antitrombotikih se lahko zaradi učinka na trombocite, o katerem so poročali, pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo SSRI ali SNRI, poveča tveganje za krvavitve. Kadar so jih v kliničnem programu z rivaroksabanom uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov pogosteje opazili velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

Pri prehodu bolnikov z varfarina, antagonista vitamina K, (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (v odmerku 20 mg) ali z rivaroksabana (v odmerku 20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) je bilo podaljšanje protrombinskega časa/INR (reagent Neoplastin) izrazito večje (pri posameznikih je mogoče opaziti vrednosti INR do 12), medtem ko so bili učinki na aPTČ, zaviranje aktivnosti faktorja Xa in endogeni potencial trombina večji.

Če je treba v prehodnem obdobju preveriti farmakodinamične učinke rivaroksabana, se lahko določi aktivnost antifaktorja-Xa, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) in HepTest, saj varfarin na te preiskave ne vpliva. Četrty dan po zadnjem odmerku varfarina so vsi izvidi (vključno s PČ, aPTČ, zaviranjem aktivnosti faktorja Xa in ETP (Endogenous Thrombin Potential)) kazali samo še učinke rivaroksabana.

Za preiskavo farmakodinamičnih učinkov varfarina v prehodnem obdobju se lahko izmeri vrednosti INR pri najnižji koncentraciji rivaroksabana (24 ur po predhodnem odmerku rivaroksabana), saj v tem času rivaroksaban le malo vpliva na to preiskavo.

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

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

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

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

Laboratorijske vrednosti

Rivaroksaban vpliva na teste strjevanja krvi (npr. PC - protrombinski čas, aPTČ - aktivirani parcialni trombotoplastinski čas, HepTest), kar je pričakovano glede na njegov način delovanja (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeNosečnost

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri nosečnicah nista bili dokazani. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da rivaroksaban prehaja skozi placento, je uporaba rivaroksabana med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibajo zanositvi.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinkiPovzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboze (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6790	1.–21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg	21 mesecev

		ali 20 mg	
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antitrombotičnega zdravljenja	329	na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7750	20 mg	41 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10 225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidozola ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali 10 mg kot monoterapijo	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 iz prebavil (3,8 %).

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

Indikacija	Katera koli krvavitve	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov

uvedbi standardnega antitrombotičnega zdravljenja		
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikovih let	2,5 na 100 bolnikovih let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikovih let	1,4 na 100 bolnikovih let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	6,7 na 100 bolnikovih let	0,15 na 100 bolnikovih let**
	8,38 na 100 bolnikovih let #	0,74 na 100 bolnikovih let *** #

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

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

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

Iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

zelo redki ($< 1/10\ 000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov)A, trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev,			

	sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematom				
Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve iz prebavil (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhi, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens- Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v okončinah ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokalizirani edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

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

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

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrite ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9, «Ukrepi pri krvavitvah»). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo

(glejte poglavje 4.4, Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulanti. Pri vsakem bolniku, ki prejema antitrombotike, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o redkih primerih prevelikega odmerjanja z odmerki do 1960 mg. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov (glejte poglavje, »Ukrepi pri krvavitvah«). Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez 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 krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitve, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi učinkovine andeksanet alfa, ki je specifično zdravilo za odpravo učinka zaviralcev faktorja Xa in izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - Prothrombin Complex Concentrate), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - Activated Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na maloštevilčnih predkliničnih podatkih. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitvev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antitrombotičnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antitrombotični učinek rivaroksabana. Pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe sistemskega hemostatika

dezmopresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Rivaroksaban se veže na beljakovine v plazmi, zato je malo verjetno, da bi se dializiral.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Rivaroksaban je zelo selektiven direkten peroralno učinkovit zaviralec faktorja Xa. Zaviranje faktorja Xa poteka po intrinzični in ekstrinzični poti koagulacije krvi in zavira aktivacijo trombina in s tem nastanek krvnega strdka. Rivaroksaban ne zavira delovanja trombina (aktivirani faktor II) in ne deluje na trombocite.

Farmakodinamični učinki

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

Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antitrombotikov. Pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi je bil 5/95 percentil za PČ (reagent Neoplastin) 2 do 4 ure po zaužitju tablete (v času največjega učinka) od 13 do 25 sekund (izhodiščne vrednosti pred kirurškim posegom so bile 12 do 15 sekund).

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke posameznih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorski PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorski PCC (faktorji II, VII, IX in X) na spremembo farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih (N = 22). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (reagent Neoplastin) za približno 1,0 sekundo v 30 minutah v primerjavi s približno 3,5 sekund, ki so jih opazili pri 4-faktorskem PCC. Vendar pa ima 3-faktorski PCC večji in hitrejši celokupni vpliv na tvorbo endogenega trombina kot 4-faktorski PCC (glejte poglavje 4.9).

Podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in HepTest sta prav tako odvisna od odmerka; preiskavi nista priporočljivi za ocenjevanje farmakodinamičnega učinka rivaroksabana. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim določanjem aktivnosti antifaktorja-Xa (glejte poglavje 5.2).

Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program z rivaroksabanom je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju VTE, tj. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi na spodnjih okončinah. V kontrolirani, randomizirani dvojno slepi klinični študiji III. faze (program RECORD) je bilo vključenih več kot 9500 bolnikov (7050 z zamenjavo kolka in 2531 z zamenjavo kolena). Primerjali so delovanje rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan. Bolniki niso prejeli prvega odmerka rivaroksabana prej kot 6 ur po kirurškem posegu. Prvi odmerek enoksaparina so prejeli 12 ur pred kirurškim posegom.

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

enoksaparin. Delež bolnikov z velikimi krvavitvami, ki so predstavljale glavni varnostni izid, je bil med bolniki, ki so prejeli 10 mg rivaroksabana oz. 40 mg enoksaparina primerljiv.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Preizkušana populacija	4541 bolnikov z zamenjavo kolka								
odmerek zdravila in trajanje prejemanja po kirurškem posegu	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	enoksaparin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p
vse VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0.001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0.001	79 (9,6 %)	166 (18,9%)	<0.001
težje oblike VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0.001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0.001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0.01
simptomatske VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Velike krvavitve	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

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

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana v začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE. V štiri randomizirana nadzorovana klinična preskušanja III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice) je bilo vključenih več kot 12 800 bolnikov. Dodatno je bila narejena vnaprej določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih preskušanjih je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev. V kliničnem preskušanju Einstein DVT so preučevali 3449 bolnikov z akutno GVT pri zdravljenju GVT in preprečevanju ponovne GVT in PE (bolniki, ki so imeli simptomatsko PE, so bili izključeni iz tega preskušanja). Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca. Prve 3 tedne zdravljenja akutne GVT so bolniki prejeli odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

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

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

V klinični študiji Einstein Extension so preučevali 1197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih študijah Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne cilje učinkovitosti. Primarni opazovani dogodek je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali PE brez smrtnega izida.

Sekundarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz ponovne GVT, PE brez smrtnega izida in smrti zaradi vseh vzrokov. V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antitrombotikom preučevali preprečevanje smrtne ali PE brez smrtnega izida ali ponovne simptomatske GVT ali PE brez smrtnega izida. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni.

Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan so primerjali z odmerkom 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali PE brez smrtnega izida. V kliničnem preskušanju Einstein DVT (glejte preglednico 5) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferoren zdravljenju z enoksaparinom/antagonisti vitamina K ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); HR 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (test superiornosti)). Vnaprej določena neto klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem tveganja 0,67 ((95 % IZ 0,47–0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo HR z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ 0,35 do 1,35). Incidence za primarni (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) in sekundarni varnostni izid (velike krvavitve) so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne.

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

Pregledina 5: Rezultati glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT

Preizkušana populacija	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718
Simptomatska ponovna VTE*	36	51

	(2,1 %)	(3,0 %)
Simptomatska ponovna PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomatska ponovna GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomatska PE in GVT	1 (0,1 %)	0
PE s smrtnim izidom/smrt pri kateri PE ni mogoče izključiti	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne manjše krvavitve	139 (8,1 %)	138 (1,2 %)
Velike krvavitve	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K
* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 2,0); razmerje ogroženosti: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (superiornost)

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 6) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferioren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/antagonisti vitamina K za primarni izid učinkovitosti ($p = 0,0026$ (test za neinferiornost); HR 1,123 (0,749–1,684)). O predhodno opredeljeni neto klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem tveganja 0,849 (95 % IZ 0,633–1,139), nominalna vrednost $p = 0,275$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri 3-, 6-, in 12-mesečih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenci ponovne VTE ($p = 0,082$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo HR z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ 0,277–1,484).

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

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

Preizkušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
PE s smrtnim izidom/smrt pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne manjše	249	274

krvavitve	(10,3 %)	(11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
 b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistami vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistami vitamina K

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

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

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

Preizkušana populacija	8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
PE s smrtnim izidom/smrt pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne manjše krvavitve	338 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
 b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistami vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistami vitamina K

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

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

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

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

Preizkušana populacija	1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske tromboembolije
------------------------	---

Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 6 ali 12 mesecev N = 602	placebo 6 ali 12 mesecev N = 594
Simptomatska ponovna VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomatska ponovna PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomatska ponovna GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
PE s smrtnim izidom/smrt pri kateri PE ni mogoče izključiti	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Velike krvavitve	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinično pomembne manjše krvavitve	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan

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

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 9) je bil rivaroksaban v odmerkih 20 mg in 10 mg boljši od odmerka 100 mg acetilsalicilne kisline glede na primarni izid učinkovitosti. Glavni varnostni izid (velike krvavitve) pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerkih 20 mg in 10 mg enkrat na dan, je bil podoben kot pri odmerku 100 mg acetilsalicilne kisline.

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

Preizkušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske tromboembolije		
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan N = 1107	rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan N = 1127	acetilsalicilna kislina v odmerku 100 mg enkrat na dan N = 1131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE*	8 (1,3 %)	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	2 (0,3 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	5 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
PE s smrtnim izidom/smrt pri kateri PE ni mogoče izključiti	1 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	4 (0,7 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	32 (5,4 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (neto klinična)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7 %)

korist)			
*	p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,34 (0,20-0,59)		
**	p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,26 (0,14-0,47)		
+	rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominalno)		
++	rivaroksaban v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominalno)		

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo rezultatov ponovnih VTE, velikih krvavitvev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antitrombotičnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitvev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil pri uporabi rivaroksabana 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize nagnjenja so bile upošteevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na rezultate. Prilagojeno razmerje ogroženosti pri uporabi rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

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

Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov kliničnih študij z rivaroksabanom za vse skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (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 2,5 mg in 10 mg tablete je visoka (80–100 %), ne glede na to ali se vzame na tešče ali s hrano. Pri 2,5 mg in 10 mg odmerku hrana ne vpliva na AUC ali C_{\max} rivaroksabana. Tablete po 2,5 mg in 10 mg rivaroksabana se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

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

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

Starejši bolniki

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

Skupine glede na telesno maso

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

Razlike med etničnimi skupinami

Med kavkazijsko raso, Afroameričani, hispani, Japonci in Kitajci niso opazili klinično pomembnih medetničnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki rivaroksabana.

Okvara jeter

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

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

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

Okvara ledvic

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

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

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

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Pri podganah niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je povezan s farmakološkim delovanjem rivaroksabana (npr. krvavitve). Embriofetalna toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, številne svetlejšje lise na površini jeter) in povečana incidenca občasnih malformacij kot tudi spremembe placente so opazili pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja plodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi****Jedro tablete:**

natrijev lavrilsulfat
laktoza monohidrat
hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

delno hidrolizirani polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
karmin (E120)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdrobljene tablete:

Zdrobljene tablete rivaroksabana so v vodi ali jabolčni čežani stabilne do 4 ure.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz PVC/PVdC – aluminijeve folije, ki vsebujejo 5 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 in 112 x 1 filmsko obloženo tableto.

HDPE plastenka s PP za otroke varno navojno zaporko po 100 in 200 (2 plastenki x 100 tablet) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02888/001-009, 031

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.05.2022
Datum zadnjega podaljšanja: 02.03.2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.05.2025