

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA

Runaplast 15 mg filmsko obložene tablete

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 42,749 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,114 mg sončno rumeno FCF aluminijev lak (E 110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo oranžne barve, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm in oznako »15« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, in s telesno maso od 30 kg do 50 kg, po vsaj 5-dnevem začetnem parenteralnem antitrombotičnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih

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

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

Izpuščeni odmerek rivaroksabana naj bolnik vzame, takoj ko se spomni in naslednji dan nadaljuje z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj isti dan ne vzame dvojnega odmerka, da bi s tem nadomestil izpuščeni odmerek.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

Zdravljenje z rivaroksabanom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je treba uvesti po vsaj 5-dnevem začetnem parenteralnem antitrombotičnem zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

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

- Telesna masa od 30 kg do 50 kg: Priporoča se enkratni odmerek 15 mg rivaroksabana enkrat na dan. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa 50 kg ali več: Priporoča se enkratni odmerek 20 mg rivaroksabana enkrat na dan. To je največji dnevni odmerek.
- Za bolnike s telesno maso, manjšo od 30 kg, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo z rivaroksabanom v obliki zrnca za peroralno suspenzijo.

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije
Zdravljenje z AVK je treba prenehati in uvesti zdravljenje z rivaroksabanom, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - International Normalized Ratio) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih ter zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih
Zdravljenje z AVK je treba prenehati in uvesti zdravljenje z rivaroksabanom, ko je INR $\leq 2,5$.

Vrednosti INR so pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z AVK na zdravljenje z rivaroksabanom, lažno povišane po jemanju rivaroksabana. Določanje vrednosti INR ni ustrezno merilo za merjenje antitrombotičnega učinka rivaroksabana, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava rivaroksabana z antagonisti vitamina K (AVK)

Obstaja možnost za neustrezno antitrombotično zaščito pri zamenjavi rivaroksabana z AVK. Pri zamenjavi z drugim antitrombotikom je treba zagotoviti stalno ustrezno antitrombotično zaščito. Treba je poudariti, da lahko rivaroksaban vpliva na povišanje vrednosti INR.

Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na AVK, je treba rivaroksaban in AVK jemati sočasno, dokler niso vrednosti INR $\geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi AVK je treba uporabiti standardni začetni odmerek AVK, nato pa nadaljevati z odmerjanjem AVK glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in AVK, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa se morajo določiti pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se rivaroksaban preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci, pri katerih rivaroksaban zamenjajo z AVK, morajo nadaljevati z jemanjem rivaroksabana še 48 ur po prvem odmerku AVK. Po 2 dneh sočasne uporabe zdravil je treba pred naslednjim načrtovanim odmerkom rivaroksabana določiti vrednost INR. Dokler ni vrednost INR $\geq 2,0$ se svetuje nadaljevanje sočasne uporabe rivaroksabana in AVK. Po prenehanju uporabe rivaroksabana, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana (glejte zgoraj in poglavje 4.5).

Zamenjava antitrombotika za parenteralno uporabo z rivaroksabanom

Za odrasle in pediatrične bolnike, ki prejemajo antitrombotik za parenteralno uporabo, se zdravljenje z zdravilom za parenteralno uporabo preneha 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 uporabo, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin) in se uvede rivaroksaban.

Zamenjava rivaroksabana z antitrombotikom za parenteralno uporabo

Uporabo rivaroksabana je treba prekiniti in prvi odmerek antitrombotika za parenteralno uporabo dati takrat, ko je čas za naslednji odmerek rivaroksabana.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odrasli

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 ml/min - 29 ml/min) je malo kliničnih podatkov, ki kažejo, da je koncentracija rivaroksabana v plazmi pomembno povečana. Zato je treba rivaroksaban pri teh bolnikih uporabljati previdno. Uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 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 veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

- Za preprečevanje možganske kapi ali sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).
 - Za zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan.
 - Nato, ko je priporočeni odmerek 20 mg enkrat na dan, je smiselno razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg enkrat na dan na 15 mg enkrat na dan, če je pri bolniku ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Uporaba priporočenega 15 mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modeliranju in ga niso preučevali v tem kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).
- Če je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

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

Pediatrična populacija

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

Okvara jeter

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 poglavji 4.3 in 5.2).

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

Starejši bolniki

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Za odrasle odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Za pediatrično populacijo se odmerek določi glede na telesno maso.

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Rivaroksaban se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE - Transesophageal Echocardiogram), ki predhodno niso bili zdravljeni z antitrombotiki, je treba zdravljenje z rivaroksabanom začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije (glejte

poglavji 5.1 in 5.2). Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal rivaroksaban tako, kot je predpisano. Pri odločitvi glede uvedbe in trajanja zdravljenja pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo je treba upoštevati uveljavljene smernice/priporočila za antitrombotično zdravljenje.

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

Izkušenj o uporabi zmanjšane odmerka rivaroksabana 15 mg enkrat na dan (ali rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic [očistek kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min]) skupaj z zaviralcem P2Y₁₂ za največ 12 mesecev pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antitrombotično zdravljenje, in pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, je malo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Odrasli

Za peroralno uporabo.

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

Zdrobljene tablete

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se lahko tableto rivaroksabana tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano. Zaužitju zdrobljene filmsko obložene tablete v odmerku 15 mg ali 20 mg rivaroksabana mora nemudoma slediti obrok hrane.

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

Otroci in mladostniki s telesno maso od 30 kg do 50 kg

Za peroralno uporabo.

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

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

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

Zdrobljene tablete

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se da zdravilo z rivaroksabanom v obliki zrnca za peroralno suspenzijo.

Če so predpisani odmerki rivaroksabana po 15 mg ali 20 mg in peroralne suspenzije ni na voljo, se odmerek lahko pripravi tako, da se tik pred peroralno uporabo tableto v odmerku 15 mg ali 20 mg zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna klinično pomembna krvavitev.

- Poškodbe ali stanja, za 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 jetno 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 rivaroksaban, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z rivaroksabanom 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 AVK. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno.

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Te bolnike je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov krvavitev in anemije (glejte poglavje 4.8).

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).

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko 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 rivaroksabana

potrebna previdnost. Uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

Uporaba rivaroksabana se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

Interakcije z drugimi zdravili

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

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

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih, se 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 rivaroksabanom 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 kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje z antitrombotiki za peroralno uporabo z neposrednim delovanjem v

primerjavi z zdravljenjem z AVK lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

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

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

Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo
Rivaroksabana se ne priporoča kot nadomestno zdravljenje 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 tromboemboličnih zapletov prejema 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 motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejema antitrombotike oz. naj bi prejeli antitrombotično zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo rivaroksabana v odmerku 15 mg v teh stanjih ni.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavitve ali odstranitve epiduralnega katetra ali lumbalne punkcije je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antitrombotični učinek rivaroksabana majhen.

Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antitrombotični učinek pri posameznem bolniku, ni znan in ga je treba oceniti glede na nujnost diagnostičnega postopka.

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

V primeru travmatske punkcije je treba uporabo rivaroksabana premakniti za 24 ur. Podatkov o času vstavitve ali odstranitve nevraksialnega katetra pri otrocih, ki prejema rivaroksaban, ni na voljo. V teh primerih je treba prekiniti dajanje rivaroksabana in razmisliti o kratkodelujočem antitrombotiku za parenteralno uporabo.

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

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 15 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega.

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba rivaroksaban ponovno uvesti takoj ko je mogoče glede na klinično sliko in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

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

Reakcije na koži

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih kožnih reakcijah, tudi Stevens-Johnsonovem sindromu/toksični epidermalni nekrolizi in sindromu preobčutljivosti na zdravila (DRESS – Drug Reaction 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 probčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

Informacije o pomožnih snoveh

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

Zdravilo Runaplast vsebuje sončno rumeno FCF aluminijev lak (E 110). Ta pomožna snov lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Runaplast vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivaroksabana in ketokonazola (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 protimikotiki kot so ketokonazol, itraconazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV se uporabe rivaroksabana 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 (posamičen 40 mg odmerek) in rivaroksabana (posamičen 10 mg 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 (odmerek 15 mg) in naproksena (odmerek 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 (odmerek 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 (odmerek 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 za rivaroksaban uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov pogosteje opazili velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

Pri prehodu bolnikov z varfarina, AVK, (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (odmerek 20 mg) ali z rivaroksabana (odmerek 20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) je bilo podaljšanje protrombinskega časa/INR (Neoplastin - reagent s tromboplastinom za določanje PČ) 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 (test strjevanja krvi za spremljanje heparina), 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 %, ter hkrati zmanjša njegove farmakodinamične učinke. Koncentracija rivaroksabana v plazmi se lahko zmanjša tudi pri sočasni uporabi drugih močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke (*Hypericum perforatum*)). Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 izogibati, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze.

Druga sočasno uporabljena zdravila

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

Laboratorijske vrednosti

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Rivaroksaban ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih, kot sta sinkopa (pogostnost: občasno) in omotica (pogostnost: pogosto) (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni učinki, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6790	1. – 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega 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 klopidogeta ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali 10 mg v monoterapiji	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 (preglednica 2) (glejte tudi poglavje 4.4 in »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj). Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile epistaksa (4,5 %) in krvavitve iz prebavil (3,8 %).

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antitrombotičnega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnik let	1,4 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	6,7 na 100 bolnik let	0,15 na 100 bolnik let**
	8,38 na 100 bolnik let #	0,74 na 100 bolnik 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, hematoma				
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 trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				

pruritus (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
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 oslabelelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelelost)	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 prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 »Ukrepi pri krvavitvah«). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogostejše opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo, kot pri zdravljenju z AVK. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja, se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 »Tveganje za krvavitve«). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih o varnosti iz odprtih, nadzorovanih študij, dveh II. faze in ene III. faze, pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Rezultati glede varnosti za rivaroksaban in primerjalno zdravilo v različnih pediatričnih starostnih skupinah so bili na splošno podobni. Na splošno je bil profil varnosti pri 412 otrocih in mladostnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji, in dosleden pri vseh starostnih podskupinah, čeprav je ocena zajela majhno število bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi pogostejše poročali o glavobolu (zelo pogosti, 16,7 %), zvišani telesni temperaturi (zelo pogosti, 11,7 %), epistaksi (zelo pogosti, 11,2 %), bruhanju (zelo pogosti, 10,7 %), tahikardiji (pogosti, 1,5 %), povečani vrednosti bilirubina (pogosti, 1,5 %) in povečani vrednosti konjugiranega bilirubina (občasni, 0,7 %). Kot pri odrasli populaciji so menoragijo opazili pri 6,6 % (pogosti) mladostnic po menarhi. Trombocitopenija, ki so jo opazili v obdobju trženja zdravila pri odrasli populaciji, je bila v pediatričnih kliničnih študijah pogosta (4,6 %). Pri pediatričnih bolnikih so bili neželeni učinki zdravila pretežno blagi do zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Za odrasle je na voljo specifična protiučinkovina (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana, kar pa pri otrocih ni bilo dokazano (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za andeksanet alfa).

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

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana pri odraslih je približno 5 do 13 ur. Razpolovni čas pri otrocih, ki so ga ocenili na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja, je krajši (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitev, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

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

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antitrombotični učinek rivaroksabana. Pri odraslih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejemajo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmodipresina 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 ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antitrombotikov.

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

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

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke posameznih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorski PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorski PCC (faktorji II, VII, IX in X) na spremembo farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih ($n = 22$). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (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 merjenjem aktivnosti antifaktorja Xa (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo.

V ključni dvojno slepi klinični študiji ROCKET AF je bilo 14 264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) ali v skupino, ki je prejela varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0). Povprečni čas zdravljenja je bil 19 mesecev; celotno zdravljenje je

trajalo do 41 mesecev. 34,9 % bolnikov je prejelo acetilsalicilno kislino in 11,4 % je bilo zdravljenih z antiaritmiki III. razreda, vključno z amiodaronom.

Rivaroksaban je bil enakovreden varfarinu v primarnem opazovanem dogodku, sestavljenem iz možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja. V opazovani populaciji, ki je bila zdravljena po protokolu, sta se možganska kap ali sistemska embolija pojavila pri 188 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (1,71 % na leto) in 241 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,16 % na leto) (razmerje ogroženosti (HR - Hazard Ratio) 0,79; 95 % IZ 0,66–0,96; $p < 0,001$ za neinferiornost). Glede na statistično analizo ITT (intention to treat) vseh randomiziranih bolnikov, se je primarni dogodek pojavil pri 269 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (2,12 % na leto) in 306 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,42 % na leto) (razmerje ogroženosti (HR) 0,88; 95 % IZ 0,74–1,03; $p < 0,001$ za neinferiornost; $p = 0,117$ za superiornost). Sekundarni opazovani dogodki, preskušani po hierarhičnem vrstnem redu v ITT analizi, so prikazani v preglednici 4.

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

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

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

Preizkušana populacija	ITT analize učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo		
Odmerek zdravila	rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pogostost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0) pogostost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test superiornosti
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja in vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Možganska kap	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221

Sistemska embolija izven osrednjega živčevja	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Miokardni infarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

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

Preizkušana populacija	Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo^{a)}		
Odmerek zdravila	rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Velike krvavitve	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Smrt zaradi krvavitve*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krvavitve v kritične organe*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakranialna krvavitev*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klinično pomembne majhne krvavitve	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Smrtni izid zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

- a) skupina preizkušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljena
* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna enoskupinska ("single-arm"), postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja, vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo so bili vključeni 6704 bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja (CNS) v klinični praksi. V študiji XANTUS je bila povprečna vrednost ocene CHADS₂ 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo ocene CHADS₂ in HAS-BLED v študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Pogostnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnik let. Pogostnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnik let, in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnik let. Pogostnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnik let. Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet, ki je zajela več kot 162 000 bolnikov iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Pogostnost dogodkov na 100 bolniklet za ishemično možgansko kap je bila 0,70 (95 % IZ 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,43 (95 % IZ 0,31–0,59) za intrakranialne krvavitve, 1,04 (95 % IZ 0,65–1,66) za gastrointestinalne krvavitve, 0,41 (95 % IZ 0,31–0,53) za urogenitalne krvavitve in 0,40 (95 % IZ 0,25–0,65) za druge krvavitve.

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

V prospektivno, randomizirano, odprto, multicentrično študijo z zaslepljeno oceno končnih izidov (XVERT) je bilo vključenih 1504 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki niso ali pa so bili predhodno zdravljeni z antitrombotiki). Rivaroksaban so primerjali s prilagojenimi odmerki AVK (randomizirano 2:1), v preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov. Uporabljali so s transezofagealnim ehokardiogramom vodeno (1–5 dni predhodnega zdravljenja) ali konvencionalno kardioverzijo (pri najmanj tritedenskem predhodnem zdravljenju). Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti (vse možganske kapi, prehodni ishemični napadi, sistemske embolije izven osrednjega živčevja, miokardni infarkt (MI) ali kardiovaskularna smrt) se je zgodil pri 5 (0,5 %) bolnikih, v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 978) in 5 (1,0 %) bolnikih, v skupini, ki je prejela AVK (n = 492; razmerje ogroženosti (HR) 0,50; 95 % interval zaupanja 0,15 – 1,73; modificirana ITT populacija). Primarni izid za oceno varnosti (velike krvavitve) se je pojavil pri 6 (0,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 988), in pri 4 bolnikih (0,8 %) v skupini, ki je prejela AVK (n = 499) (razmerje ogroženosti (HR) 0,76; 95 % interval zaupanja 0,21 – 2,67; varnostna populacija). Ta raziskava je pokazala primerljivo učinkovitost in varnost rivaroksabana z AVK pri bolnikih med postopkom kardioverzije.

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

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji (PIONEER AF-PCI), izvedeni pri 2124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni, so primerjali varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enim režimom zdravljenja z AVK. Bolnike so naključno razdelili po shemi 1:1:1 za skupno 12 mesecev zdravljenja. Bolniki z anamnezo možganske kapi/TIA so bili izključeni.

Skupina 1 je prejela rivaroksaban v odmerku 15 mg enkrat na dan (10 mg enkrat na dan bolniki z očistkom kreatinina 30 ml/min – 49 ml/min) in zaviralec P2Y₁₂. Skupina 2 je prejela rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (dvojno antitrombotično zdravljenje, tj. klopidoogrel v odmerku 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y₁₂] in nizek odmerek acetilsalicilne kisline) 1, 6 ali 12 mesecev, ki mu je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina 30 ml/min–49 ml/min) enkrat na dan in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke AVK in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, ki so mu sledili prilagojeni odmerki AVK in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Primarni varnostni izid, tj. klinično pomembne krvavitve, so se pojavile pri 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 in skupini 3 (razmerje ogroženosti (HR) 0,59; 95 % IZ 0,47 – 0,76; p < 0,001, in razmerje ogroženosti (HR) 0,63; 95 % IZ 0,50 – 0,80; p < 0,001). Sekundarni opazovani dogodek, (ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki:

kardiovaskularna smrt, srčni infarkt ali možganska kap), se je pojavil pri 41 (5,9 %), 36 (5,1 %), in 36 (5,2 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 in skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z AVK pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice. Primarni cilj študije PIONEER AF-PCI je bila ocena varnosti. Podatki o učinkovitosti (vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov) pri tej populaciji je malo.

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

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

V klinični študiji Einstein DVT so preučevali 3449 bolnikov z akutno GVT pri zdravljenju GVT in preprečevanju ponovne GVT in PE (bolniki, ki so imeli simptomatsko PE, so bili izključeni iz te študije). Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca. Prve 3 tedne zdravljenja akutne GVT so bolniki prejeli odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli odmerek 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa 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 in AVK, vsaj 5 dni, dokler ni PČ/INR dosegel terapevtske vrednosti ($\geq 2,0$). Nato se je zdravljenje nadaljevalo samo z AVK v odmerkih, prilagojenih za vzdrževanje vrednosti PČ/INR znotraj terapevtskih vrednosti od 2,0 do 3,0.

V klinični študiji Einstein Extension so preučevali 1197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske 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 PE s smrtnim izidom 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 PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida.

V klinični študiji Einstein DVT (glejte preglednico 6) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferoren zdravljenju z enoksaparinom/AVK ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti);

razmerje ogroženosti (HR - Hazard Ratio): 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (superiornost)). Vnaprej določena klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem ogroženosti 0,67 (95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12-mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti (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.

Preglednica 6: 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 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomatska ponovna PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomatska ponovna GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomatska PE in GVT	1 (0,1 %)	0
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Velike krvavitve	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 7) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferioren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/AVK za primarni izid učinkovitosti ($p = 0,0026$ (test neinferiornosti); razmerje ogroženosti (HR): 1,123 (0,749–1,684)). O predhodno opredeljeni klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem ogroženosti (HR) 0,849 (95 % IZ: 0,633–1,139), nominalna vrednost $p = 0,275$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri 3-, 6-, in 12-mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/AVK ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenca ponovne VTE ($p = 0,082$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti (HR) z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ: 0,277–1,484).

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

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

Preizkušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

Narejena je bila predhodno določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in PE (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: 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	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)

Simptomatska PE in GVT	1 ($< 0,1\%$)	2 ($< 0,1\%$)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 ($0,4\%$)	13 ($0,3\%$)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 ($9,4\%$)	412 ($10,0\%$)
Velike krvavitve	40 ($1,0\%$)	72 ($1,7\%$)

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

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

V klinični študiji Einstein Extension (glejte preglednico 9) je bil rivaroksaban boljši od placeba glede na primarni in sekundarni izid učinkovitosti. Primarni varnostni izid (velike krvavitve) je bil neznačilno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom. Sekundarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bil pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom.

Preglednica 9: 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 majhne krvavitve	32 ($5,4\%$)	7 ($1,2\%$)

- a) rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan
- * $p < 0,0001$ (superiornost); razmerje ogroženosti (HR): 0,185 (0,087–0,393)

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 10) sta bila rivaroksaban v odmerku 20 mg in 10 mg superiorna glede na odmerek 100 mg acetilsalicilne kisline za primarni izid učinkovitosti. Glavni

varnostni izid (velike krvavitve) je bil podoben za bolnike, zdravljene z rivaroksabanom v odmerku 20 mg in 10 mg enkrat na dan v primerjavi z odmerkom 100 mg acetilsalicilne kisline.

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

Preizkušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	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	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti (HR) = 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 programa EINSTEIN, III. faze, je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim zdravljenjem z antitrombotiki v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil pri uporabi rivaroksabana 0,7 %, 1,4

% oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

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

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

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

Primarni opazovani dogodek je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni izid varnosti je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne manjše krvavitve (CRNMB - Clinically Relevant Non-major Bleeding). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Rezultati glede učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

Ponovne VTE so se v skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban, pojavile pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 5 od 165 bolnikov. O dogodku, ki so ga sestavljale velike krvavitve in CRNMB, so poročali pri 10 od 329 bolnikov (3 %), zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 3 od 162 bolnikov (1,9 %), zdravljenih s primerjalnim zdravilom. O klinični koristi (simptomatska ponovna VTE z velikimi krvavitvami) so poročali v skupini, ki je prejela rivaroksaban, pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 7 od 165 bolnikov. Pri ponovnem slikanju je bilo breme strdkov normalizirano pri 128 od 335 bolnikov v skupini, zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 43 od 165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo. Ti rezultati so bili podobni med starostnimi skupinami. Nujno zdravljenje krvavitev je bilo potrebno pri 119 otrocih (36,2 %) v skupini, ki je prejela rivaroksaban, in pri 15 otrocih (27,8 %) v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo.

Preglednica 11: Rezultati glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

* FAS= polni nabor podatkov za analizo (FAS - Full Analysis Set), vsi randomizirani otroci

Preglednica 12: Rezultati glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

	rivaroksaban N = 329*	primerjalno zdravilo N = 162*
Sestavljen dogodek: velika krvavitev + CRNMB (primarni opazovani dogodek za varnost)	10 (3,0 %, 95-% IZ 1,6 %–5,5 %)	3 (1,9 %, 95-% IZ 0,5 %–5,3 %)
Velika krvavitev	0 (0,0 %, 95-% IZ)	2 (1,2 %, 95-% IZ)

	0,0 %–1,1 %	0,2 %–4,3 %
Krvavitev, ki jo je treba nujno zdraviti	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* SAF= nabor podatkov za analizo varnosti (SAF - Safety Analysis Set), vsi randomizirani otroci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila

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

Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Študijo so po vključitvi 120 bolnikov predčasno prekinili zaradi prevelikega števila dogodkov pri bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 569 dni. 59 bolnikov so naključno razporedili v skupino, kjer so prejeli rivaroksaban v odmerku 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa v skupino, ki so prejeli varfarin (INR 2,0–3,0). V skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban so se trombembolični dogodki pojavili pri 12 % bolnikov (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, niso poročali o nobenem dogodku. V skupini, ki je prejela rivaroksaban, se je večja krvavitev pojavila pri 4 bolnikih (7 %), v skupini, ki je prejela varfarin, pa pri 2 bolnikih (3 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov 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

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih pri odraslih.

Rivaroksaban se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo (C_{max}) v 2 do 4 urah po zaužitju tablete. Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in biološka uporabnost tablete v odmerku 2,5 mg in 10 mg je visoka (80–100 %), ne glede na to ali se vzame na tešče ali s hrano. Pri 2,5 mg in 10 mg odmerku hrana ne vpliva na AUC ali C_{max} rivaroksabana.

Zaradi zmanjšane stopnje absorpcije je bila ugotovljena biološka uporabnost 66 % za 20 mg tableto na tešče. Če se jemlje tablete rivaroksabana v odmerku 20 mg skupaj s hrano, so opazili povečanje povprečne AUC za 39 % v primerjavi z jemanjem na tešče, kar kaže na skoraj popolno absorpcijo in visoko biološko uporabnost. Rivaroksaban v odmerku 15 mg oziroma 20 mg je treba jemati s hrano (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika rivaroksabana na tešče je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri rivaroksabanu v odmerku 10 mg, 15 mg oziroma 20 mg pokazala sorazmernost z odmerkom. Pri večjih odmerkih rivaroksabana je absorpcija odvisna od raztapljanja. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta. Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna; interindividualna variabilnost (koeficient variacije %) je od 30 % do 40 %.

Absorpcija rivaroksabana je odvisna od mesta 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.

Pediatrična populacija

Otroci so prejeli tablete ali peroralno suspenzijo rivaroksabana med hranjenjem ali takoj po hranjenju ali vnosu hrane z običajno zaužito tekočino za zagotovitev ustreznega odmerjanja pri otrocih. Tako kot pri odraslih se rivaroksaban tudi pri otrocih hitro absorbira po peroralnem dajanju v obliki tablet ali zrnca za peroralno suspenzijo. Razlik v hitrosti absorpcije ali obsegu absorpcije med tabletami in zrnca za peroralno suspenzijo niso opazili. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju otrokom ni na voljo, tako da absolutna biološka uporabnost rivaroksabana pri otrocih ni znana. Ugotovili so zmanjšanje relativne biološke uporabnosti pri povečanih odmerkih (v mg/kg telesne mase), kar kaže na omejitve absorpcije pri večjih odmerkih, tudi če se jemljejo skupaj s hrano. Tablete rivaroksabana v odmerku 15 mg je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

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

Pediatrična populacija

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

Biotransformacija in izločanje

Pri odraslih se približno dve tretjini uporabljenega odmerka presnovi; od tega se polovica izloči skozi ledvice in druga polovica z blatom. Ena tretjina uporabljenega odmerka se kot nespremenjena učinkovina izloči v urinu, 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.

Pediatrična populacija

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

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

Pri odraslih je zelo majhna ali povečana telesna masa (< 50 kg ali > 120 kg) le malo (manj kot 25 %) vplivala na koncentracije rivaroksabana v plazmi. Odmerka ni treba prilagajati. Pri otrocih se rivaroksaban odmerja glede na telesno maso. V eksplorativni (odkrivalni) analizi niso odkrili pomembnega vpliva premajhne telesne mase ali debelosti na izpostavljenost rivaroksabanu pri otrocih.

Razlike med etničnimi skupinami

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

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

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih 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).

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

Okvara ledvic

Pri odraslih je bilo povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic, ocenjenim z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50 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.

Uporaba se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina med 15 ml/min - 29 ml/min (glejte poglavje 4.4).

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, starih 1 leto ali več, z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²), ni na voljo.

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

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

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

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

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

n.i. = ni izračunano

Vrednosti pod spodnjo mejo določljivosti (LLOQ - Lower Limit of Quantification) so nadomestili z 1/2 LLOQ za statistični izračun (LLOQ = 0,5 mikrogramov/l).

Farmakokinetično/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 najbolje opisana z modelom $E_{\max}$. Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 s 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.

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti 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.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat
hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
makrogol
sončno rumeno FCF aluminijev lak (E 110)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v:

pretisnih omotih iz prozorne ali motne OPA/Aluminij/PVC in aluminijeve folije s po 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

pretisnih omotih iz prozorne ali motne PVC/PVDC in aluminijeve folije s po 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz prozorne ali motne OPA/Aluminij/PVC in aluminijeve folije s po 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1 filmsko obloženo tableto.

v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz prozorne ali motne PVC/PVDC aluminijeve folije s po 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1 filmsko obloženo tableto.

Tablete so na voljo v vsebniku (HDPE), z za otroke varno navojno zaporko, katera vsebuje sušilno sredstvo.

Vsebnik (HDPE) vsebuje 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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 ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitve 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 dajanju zdrobljene tablete rivaroksabana v odmerku 15 mg ali 20 mg je potrebna še enteralna prehrana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/19/02661/024 – 046, 95-96

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 11. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.02.2025