

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Dovequa 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40,06 mg laktoze (v obliki monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjavo-rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete (premera 7 mm) z vtisnjeno oznako »20« 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  $\geq 75$  let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih (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, s telesno maso več kot 50 kg, po vsaj 5-dnevnem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih*

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

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

Izpuščeni odmerek zdravila Dovequa 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, čemur sledi 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 se GVT ali PE v anamnezi, je treba razmisliti o daljšem zdravljenju.

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

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

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

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

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

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

### *Zdravljenje (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih*

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

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

- Telesna masa 50 kg ali več:  
Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa od 30 do 50 kg:  
Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Za bolnike s telesno maso, manjšo kot 30 kg, si poglejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za alternativno obliko 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.

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

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:  
Zdravljenje z AVK je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Dovequa, 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 zdravilom Dovequa, ko je  $INR \leq 2,5$ .

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

#### *Prehod z zdravila Dovequa na antagoniste vitamina K (AVK)*

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijsko zaščito pri prehodu z zdravila Dovequa na AVK. Pri prehodu na drugo antikoagulacijsko zdravilo je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko zdravilo Dovequa vpliva na povišanje vrednosti INR.

Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Dovequa na AVK, je treba zdravilo Dovequa 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 prejema hkrati zdravilo Dovequa in AVK, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Dovequa, vendar pa pred naslednjim odmerkom zdravila Dovequa. Ko se zdravilo Dovequa preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Dovequa (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Pediatrični bolniki:*

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

#### *Prehod s parenteralnega antikoagulacijskega zdravila na zdravilo Dovequa*

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

#### *Prehod z zdravila Dovequa na parenteralno antikoagulacijsko zdravilo*

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

## *Posebne populacije*

### Okvara ledvic

Odrasli:

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

Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) 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 treba 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. Priporočilo za uporabo 15 mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modeliranju in ga niso preučevali v kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Ko je priporočeni odmerek zdravila 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

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

Pediatrična populacija:

- Otroci in mladostniki z blago okvaro ledvic (glomerulna filtracija 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): glede na podatke za odrasle in omejene 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 m<sup>2</sup>): uporabe zdravila Dovequa se ne priporoča, saj kliničnih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Uporaba zdravila Dovequa je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, povezano s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda B in C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

### Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### Telesna masa

Odmerka za odrasle ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Za pediatrično populacijo se odmerek določi glede na telesno maso.

### Spol

Odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Zdravilo Dovequa se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, ki bodo morda potrebovali kardioverzijo.

Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Dovequa 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 vzel zdravilo Dovequa tako, kot je predpisano. Pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo je treba upoštevati uveljavljene smernice/priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje.

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

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

*Pediatrična populacija*

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

*Način uporabe*

*Odrasli*

Zdravilo Dovequa je namenjeno za peroralno uporabo.

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

*Zdrobljene tablete*

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

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

*Otroci in mladostniki s telesno maso več kot 50 kg*

Zdravilo Dovequa je namenjeno za peroralno uporabo.

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

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

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

*Drobljenje tablet*

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, so kot alternativna oblika na voljo 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 15-mg ali 20-mg tableto zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

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

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

##### Tveganje za krvavitve

Kot pri uporabi drugih antikoagulantov, je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Dovequa, pozorno opazovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Dovequa 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 krvavitvev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitvev 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 krvavitvev in anemije (glejte poglavje 4.8).

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

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

##### *Pediatrična populacija*

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

##### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (povprečno 1,6-krat), kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15–29 ml/min je pri uporabi zdravila Dovequa potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 15$  ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravilo Dovequa je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana (glejte poglavje 4.5). Uporabe zdravila Dovequa se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

### Interakcije z drugimi zdravili

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilno kislino (ASA), zaviralce agregacije trombocitov ali selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) in zaviralce 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 poglavji 4.5).

### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih, se uporabe 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),
- vaskularno retinopatijo,
- bronhiektazijo ali anamnezo krvavitev v pljučih.

### Bolniki z rakom

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

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

### Bolniki z umetnimi zaklopkami

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 zdravila Dovequa niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili, da uporaba zdravila Dovequa zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Dovequa se pri teh bolnikih ne priporoča.

### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

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

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

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

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

Zdravila Dovequa se ne priporoča kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost zdravila Dovequa v teh kliničnih situacijah nista bili dokazani.

### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje trombemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omrtvelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. bodo prejeli antikoagulacijska zdravila za tromboprofilakso. Kliničnih izkušenj z uporabo 20 mg rivaroksabana v teh stanjih ni. Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavitvev ali odstranitev epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen. Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan in ga je treba oceniti glede na nujnost diagnostičnega postopka.

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

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

Podatkov o času vstavitve ali odstranitve nevraksialnega katetra pri otrocih, ki prejemajo zdravilo Dovequa, ni na voljo. V teh primerih je treba prekiniti dajanje rivaroksabana in razmisliti o kratkodelujočem parenteralnem antikoagulacijskem zdravilu.

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

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Dovequa 20 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom. Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečano tveganje za krvavitve in nujnost posega. Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravilo Dovequa ponovno uvesti takoj, ko je mogoče, glede na klinično sliko in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

### Starejša populacija

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

### Dermatološke reakcije

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

### Informacije o pomožnih snoveh

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

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

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

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 (400 mg enkrat na dan) oz. ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je povzročila 2,6- oz. 2,5-kratno povečanje povprečne AUC rivaroksabana ter 1,7- oz. 1,6-kratno povečanje povprečne  $C_{max}$  rivaroksabana, kar pomembno poveča farmakodinamične učinke in tako lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki so sočasno sistemsko zdravljeni z azolnimi antimikotiki kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV se uporabe zdravila Dovequa 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 (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 (pri bolnikih z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

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

Eritromicin (500 mg trikrat na dan) je povzročil 1,8-kratno povečanje povprečne AUC 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 (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.

##### Antikoagulacijska zdravila

Pri sočasni uporabi odmerkov enoksaparina (40 mg na posamezni odmerek) in rivaroksabana (10 mg na posamezni odmerek) so opazili aditiven učinek na aktivnost anti-FXa, brez dodatnega učinka na teste strjevanja krvi (PČ, aPTČ). Enoksaparin ni vplival na farmakokinetiko rivaroksabana. Zaradi večjega tveganja za krvavitve je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga antikoagulacijska zdravila, potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

Med klopidoogrelom (300 mg začetni odmerek in nato 75 mg vzdrževalni odmerek) in rivaroksabanom (15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij. 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 ASA) ali zaviralcev agregacije trombocitov je potrebna previdnost, ker ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

#### SSRI/SNRI

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

#### Varfarin

Pri prehodu bolnikov z varfarina, antagonist vitamina K, (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ali z rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) je bilo podaljšanje protrombinskega časa/INR (Neoplastin) več kot aditivno (pri posameznikih je mogoče opaziti vrednosti INR do 12), medtem ko so bili učinki na aPTČ, zaviranje aktivnosti faktorja Xa in endogeni potencial trombina aditivni. Če je treba v prehodnem obdobju preveriti farmakodinamične učinke rivaroksabana, se lahko določi aktivnost anti-FXa, PiCT (*Prothrombinase-induced Clotting Time*) in Heptest, saj varfarin na te preiskave ne vpliva. Četrty dan po zadnjem odmerku varfarina so vsi izvidi (vključno s PČ, aPTČ, zaviranjem aktivnosti faktorja Xa in ETP (*Endogenous Thrombin Potential*)) kazali samo še učinke rivaroksabana.

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

#### Induktorji CYP3A4

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

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

#### Druga sočasno uporabljena zdravila

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

#### Laboratorijske vrednosti

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

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

#### Nosečnost

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

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

#### Dojenje

Varnost in učinkovitost zdravila Dovequa pri doječih materah nista bili dokazani. Podatki pri živalih kažejo, da se rivaroksaban izloča v mleko. Uporaba zdravila Dovequa je med dojenjem

kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. se vzdržati zdravljenja.

#### Plodnost

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

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

<b>Indikacija</b>	<b>Število bolnikov*</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>	<b>Najdaljši čas zdravljenja</b>
Preprečevanje venske tromboembolije (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 GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	6790	1.–21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	329	na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7750	20 mg	41 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10 225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z ASA ali kombinacijo ASA in klopidogrela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg sočasno z ASA ali samo 10 mg	47 mesecev
	3256**	5 mg sočasno z ASA	42 mesecev

\* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

\*\* iz študije VOYAGER PAD

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban, so bile krvavitve (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 v prebavilih (3,8%).

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

Indikacija	Katera koli krvavitve	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po 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 zdravilom Dovequa 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
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) <sup>A</sup> , trombocitopenija			
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
<b>Bolezni živčevja</b>				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
<b>Očesne bolezni</b>				
krvavitev v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
<b>Srčne bolezni</b>				
	tahikardija			
<b>Žilne bolezni</b>				
hipotenzija, hematoma				
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
<b>Bolezni prebavil</b>				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje <sup>A</sup> , driska, bruhanje <sup>A</sup>	suha usta			

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi <sup>A</sup> , povečane vrednosti GGT <sup>A</sup>	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaji, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
bolečine v okončinah <sup>A</sup>	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi
<b>Bolezni sečil</b>				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija <sup>B</sup> ), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, z antikoagulantim zdravljenjem povezana nefropatija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
zvišana telesna temperatura <sup>A</sup> , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokaliziran edem <sup>A</sup>		

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Preiskave</b>				
	povečane vrednosti LDH <sup>A</sup> , povečane vrednosti lipaze <sup>A</sup> , povečane vrednosti amilaze <sup>A</sup>			
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>		vaskularna psevdoanevrizma <sup>C</sup>		

- <sup>A</sup> opazili pri preprečevanju VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena pri odraslih bolnikih
- <sup>B</sup> opazili zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE in preprečevanju ponovne GVT ali PE
- <sup>C</sup> opazili 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 zdravila Dovequa spremlja večje tveganje za prikrito ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 »Ukrepi pri krvavitvah«). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo, kot pri zdravljenju z 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 nepojasnjenega vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjenega vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

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

#### Pediatrična populacija

##### *Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE*

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odraslih so poročali o redkih primerih prevelikega odmerjanja z odmerki do 1960 mg. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov (glejte poglavje »Ukrepi pri krvavitvah«). Podatki pri otrocih so omejeni. Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez nadaljnjega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več pri odraslih, vendar podatkov o uporabi supratrapevtskih odmerkih 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 specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske protiučinkovine, 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 in odmerek titrirati glede na izboljšanje krvavitve. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev

razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri odraslih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksaminsko kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejemajo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Rivaroksaban se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se dializiral.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

#### Mehanizem delovanja

Rivaroksaban je zelo selektiven direkten zaviralec faktorja Xa s peroralno biološko razpoložljivostjo. Zaviranje faktorja Xa zmoti intrinzično in ekstrinzično pot koagulacije krvi, kar zavira aktivacijo trombina ter 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 Neoplastin-om, ne pa za druge reagentne, ki bi lahko dali drugačne rezultate. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulacijskih zdravil.

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za zdravljenje in preprečevanje ponovne GVT in PE, je bil 5/95 percentil za PČ (Neoplastin) 2 do 4 ure po zaužitju tablete (v času največjega učinka) za 15 mg rivaroksabana apliciranega dvakrat na dan od 17 do 32 sekund, za 20 mg rivaroksabana apliciranega enkrat na dan pa od 15 do 30 sekund. Pri najnižji koncentraciji so bili 5/95 percentili za odmerek 15 mg dvakrat na dan (od 8 do 16 ur po zaužitju tablete) v razponu od 14 do 24 sekund in za odmerek 20 mg enkrat na dan (od 18 do 30 ur po zaužitju tablete) v razponu od 13 do 20 sekund.

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

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke enkratnih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorskega PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorskega PCC (faktorji II, VII, IX in X) na preobrat farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih preiskovancih ( $n = 22$ ). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (Neoplastin) za približno 1,0 sekundo v 30 minutah, v primerjavi z zmanjšanjem za približno 3,5 sekunde, ki so ga opazili pri 4-faktorskem PCC. Nasprotno pa je imel 3-faktorski PCC večji in hitrejši celokupni vpliv na vzvratne spremembe v tvorbi endogenega trombina kot 4-faktorski PCC (glejte poglavje 4.9).

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

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

### Pediatrična populacija

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

### Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program rivaroksabana 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 od 30 - 49 ml/min) ali v skupino, ki je prejela varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0). Mediana časa zdravljenja je bila 19 mesecev; celokupno pa je zdravljenje trajalo do 41 mesecev.

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

Rivaroksaban je bil neinferoren varfarinu glede primarnega opazovanega dogodka, možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja. V preiskovani populaciji, ki je bila zdravljena po protokolu, sta se možganska kap ali sistemska embolija pojavili pri 188 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (1,71 % na leto) in pri 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). V populaciji vseh randomiziranih bolnikov so se glede na statistično analizo ITT (*intention to treat*) primarni dogodki pojavili pri 269 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (2,12 % na leto) in pri 306 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,42 % na leto) (razmerje tveganja 0,88; 95 % IZ 0,74 - 1,03;  $p < 0,001$  za neinferiornost;  $p = 0,117$  za superiornost). Izsledki glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so jih preskušali po hierarhičnem vrstnem redu v ITT analizi, so prikazani v Preglednici 4.

Med bolniki, ki so prejeli varfarin, je bil INR v terapevtskih mejah (od 2,0 do 3,0) povprečno 55 % časa (mediana 58 %; interkvartilni razpon od 43 do 71). Učinek rivaroksabana se ni razlikoval v vrednosti TTR (*Time in Target*; INR v razponu 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 - 1,12).

Incidenca glavnega izida varnosti (velike in klinično pomembne majhne krvavitve) je bila podobna v obeh skupinah bolnikov (glejte Preglednico 5).

#### **Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze ROCKET AF**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo</b>		
<b>Odmerjanje</b>	<b>rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic)</b>	<b>varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0)</b>	<b>razmerje ogroženosti (HR) (95 % IZ) vrednost p, test za superiornost</b>
	<b>pogostnost dogodkov (100 bolnik-let)</b>	<b>pogostnost dogodkov (100 bolnik-let)</b>	
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 ter vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Možganska kap, sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Možganska kap	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Sistemska embolija izven osrednjega živčevja	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Miokardni infarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

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

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo<sup>a)</sup></b>		
<b>Odmerjanje</b>	<b>rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic)</b>	<b>varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0)</b>	<b>razmerje ogroženosti (HR) (95 % IZ) vrednost p</b>
	<b>pogostnost dogodkov (100 bolnik-let)</b>	<b>pogostnost dogodkov (100 bolnik-let)</b>	
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Velike krvavitve	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Smrt zaradi krvavitve*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krvavitve v kritične organe*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakranialna krvavitev*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klinično pomembne majhne krvavitve	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Smrt zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) populacija preiskovancev za oceno varnosti zdravila, na zdravljenju

\* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska, postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) s centralnim ocenjevanjem izidov, ki so vključevali trombembolične dogodke in velike krvavitve. V študijo je bilo vključenih 6704 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja v klinični praksi. V študiji XANTUS je bila povprečna vrednost ocene CHADS2 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo CHADS2 in oceno HAS-BLED v študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Velike krvavitve so se pojavile pri 2,1 na 100 bolnik let. O krvavitvi s smrtnim izidom so poročali pri 0,2 na 100 bolnik let in o intrakranialni krvavitvi pri 0,4 na 100 bolnik let. Možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja je bila zabeležena pri 0,8 na 100 bolnik let.

Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi so v skladu z dokazanim varnostnim profilom pri tej indikaciji.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri 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 bolnik let 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*

Izvedena je bila prospektivna, randomizirana, odprta, za ocenjevalce slepa, raziskovalna multicentrična študija (X-VERT) pri 1504 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki so ali niso bili predhodno zdravljeni s peroralnimi antikoagulantami). Primerjali so uporabo rivaroksabana z uporabo prilagojenih odmerkov AVK (randomizirano 2:1) pri preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov. Opravili so TEE-vodeno (1-5 dni predhodnega zdravljenja) ali konvencionalno kardioverzijo (najmanj tritedensko predhodno zdravljenje). Primarni opazovani izid učinkovitosti (vse možganske kapi, tranzitorna ishemična ataka, sistemske embolije izven osrednjega živčevja, miokardni infarkti (MI) ali kardiovaskularne smrti) se je pojavil 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 tveganja 0,50; 95 % interval zaupanja 0,15-1,73; modificirana ITT populacija). Primarni izid 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 tveganja 0,76; 95 % interval zaupanja 0,21 – 2,67; varnostna populacija). Ta raziskovalna študija je pokazala primerljivo učinkovitost in varnost med uporabo rivaroksabana in AVK pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo.

#### *Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice*

Izvedena je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija (PIONEER AF-PCI) pri 2124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih so opravili PCI z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni. Primerjali so varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enega režima 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 pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 – 49 ml/min) in zaviralec P2Y12. Skupina 2 je prejela rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (*dual antiplatelet therapy* - dvotirno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopidogrel v odmerku 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y12] in majhen odmerek ASA). Tak režim zdravljenja je trajal 1, 6 ali 12 mesecev, čemur je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 - 49 ml/min) enkrat na dan in majhnim odmerkom ASA. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke AVK in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, čemur je sledilo zdravljenje s prilagojenimi odmerki AVK in majhnim odmerkom ASA.

Primarni opazovani dogodek varnosti, dogodka klinično pomembnih krvavitev, se je pojavil pri 109 (15,7 %) bolnikih v skupini 1, 117 (16,6 %) bolnikih v skupini 2 in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 3

(razmerje ogroženosti 0,59; 95 % IZ 0,47 – 0,76;  $p < 0,001$  oziroma razmerje ogroženosti 0,63; 95 % IZ 0,50 – 0,80;  $p < 0,001$ ). Sekundarni opazovani dogodek, ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap), se je pojavil pri 41 (5,9 %) bolnikov v skupini 1, 36 (5,1 %) bolnikov v skupini 2 in 36 (5,2 %) bolnikov v skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje števila dogodkov klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z AVK pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena PCI z vstavitvijo žilne opornice.

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

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

Klinični program z uporabo rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Več kot 12 800 bolnikov je bilo vključenih v štiri randomizirane primerjane klinične študije III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice). Dodatno je bila izvedena vnaprej definirana analiza združenih podatkov iz kliničnih študij Einstein DVT in Einstein PE. Celokupno je zdravljenje v vseh kliničnih študijah trajalo do 21 mesecev.

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

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

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

V kliničnih študijah Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti. Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, PE brez smrtnega izida in smrti zaradi vseh vzrokov.

V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom, preučevali preprečevanje PE s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida ali ponovne simptomatske GVT ali PE brez smrtnega izida. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban 10 mg enkrat na dan so primerjali s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT 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),  $p = 0,076$  (test superiornost)).

Vnaprej določena čista klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem ogroženosti 0,67 ((95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost  $p = 0,027$ ). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3, 6 oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (*Time in Target* INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ( $p = 0,932$  za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 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: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT**

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo</b>	
<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban<sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731</b>	<b>enoksaparin/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718</b>
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 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 2,0); razmerje ogroženosti: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (superiornost)

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

Incidenca za primarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bila rahlo nižja v skupini, ki je prejela rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K (11,4 % (274/2405)). Incidenca sekundarnega varnostnega izida (velike krvavitve) je bila nižja v skupini, ki je prejela rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) kot v skupini,

ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K (2,2 % (52/2405)) z razmerjem ogroženosti 0,493 (95 % IZ: 0,308–0,789).

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

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

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

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

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

<b>Populacija preiskovancev</b>	<b>8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE</b>	
<b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b>	<b>rivaroksaban<sup>a)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150</b>	<b>enoksaparin/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131</b>
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	1 ( $< 0,1$ %)	2 ( $< 0,1$ %)
PE s smrtnim izidom/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

- b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z AVK in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK
- \*  $p < 0,0001$  (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 1,75); razmerje ogroženosti: 0,886 (0,661–1,186)

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

V klinični študiji Einstein Extension (glejte Preglednico 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 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 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom.

**Preglednica 9: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Extension**

Populacija preiskovancev	1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske tromboembolije	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban <sup>a)</sup> 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 20 mg enkrat na dan

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

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

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

Populacija preiskovancev	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske tromboembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127	ASA 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 ponovna VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Poleg programa III. faze, EINSTEIN, je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi.

Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja in okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07).

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri 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 izpostavljenosti rivaroksabanu, podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih z GVT, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan, in so bile potrjene v študiji III. faze (glejte poglavje 5.2).

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

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

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

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

Bolniki so prejeli začetno zdravljenje s terapevtskimi odmerki nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularnega heparina ali fondaparinuksa, ki je trajalo vsaj 5 dni, in so bili naključno razporejeni v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela na telesno maso prilagojene odmerke rivaroksabana ali skupino s primerjalnim zdravilom (heparini, antagonisti vitamina K) v glavnem 3-mesečnem študijskem obdobju zdravljenja (1 mesec za otroke < 2 leti s CVC-VTE). Po koncu glavnega študijskega obdobja zdravljenja so diagnostični test s slikanjem, pridobljen ob izhodišču, ponovili, če je bilo to klinično izvedljivo. 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 izid učinkovitosti je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni varnostni izid je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne manjše krvavitve. Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izid 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 klinično pomembne manjše krvavitve, so poročali pri 10 od 329 bolnikov (3 %), zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 3 od 162 bolnikov (1,9 %), zdravljenih s primerjalnim zdravilom. O čisti klinični koristi (simptomatska ponovna VTE z velikimi krvavitvami) so poročali v skupini, ki je prejela rivaroksaban, pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 7 od 165 bolnikov. Pri ponovnem slikanju je bilo breme strdkov normalizirano pri 128 od 335 bolnikov v skupini, zdravljeni z rivaroksabanom in pri 43 od 165 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo. Ti izsledki so bili med starostnimi skupinami podobni. Nujno zdravljenje krvavitev (katerih koli) je bilo potrebno pri 119 otrocih (36,2 %) v skupini, ki je prejela rivaroksaban, in pri 45 otrocih (27,8 %) v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo.

**Preglednica 11: Izsledki glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja**

Dogodek	rivaroksaban N = 335*	primerjalno zdravilo N = 165*
Ponovna VTE (primarni opazovani dogodek za učinkovitost)	4 (1,2 %; 95 % IZ 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % IZ 1,2 % - 6,6 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje pri ponovnem slikanju	5 (1,5 %; 95 % IZ 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % IZ 1,6 % - 7,6 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje + brez spremembe pri ponovnem slikanju	21 (6,3 %; 95 % IZ 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % IZ 7,3 % - 17,4 %)
Normalizacija pri ponovnem slikanju	128 (38,2 %; 95 % IZ 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % IZ 19,8 % - 33,0 %)
Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + velika krvavitev (čista klinična korist)	4 (1,2 %; 95 % IZ 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % IZ 2,0 % - 8,4 %)
Pljučna embolija 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 (*full analysis set*), vsi randomizirani otroci

**Preglednica 12: Izsledki glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja**

	rivaroksaban N = 329*	primerjalno zdravilo N = 162*
Sestavljen dogodek: velika krvavitev + klinično pomembne manjše krvavitve (primarni opazovani dogodek za varnost)	10 (3,0 %; 95 % IZ 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % IZ 0,5 % - 5,3 %)
Velika krvavitev	0 (0,0 %; 95 % IZ 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % IZ 0,2 % - 4,3 %)
Krvavitev, ki jo je treba nujno zdraviti	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

SAF = nabor podatkov za analizo varnosti (*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 kardiopolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Študijo so po vključitvi 120 bolnikov predčasno prekinili zaradi prevelikega števila dogodkov pri bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 569 dni. 59 bolnikov so randomizirali na rivaroksaban v jakosti 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa na varfarin (INR 2,0–3,0). Trombembolični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, randomiziranih na varfarin, niso poročali o nobenem dogodku. V skupini, ki je prejela rivaroksaban, se je večja krvavitev pojavila pri 4 bolnikih (7 %), v skupini, ki je prejela varfarin, pa pri 2 bolnikih (3 %).

### Pediatrična populacija

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Naslednji podatki so bili pridobljeni pri odraslih bolnikih.

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

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

Zaradi zmanjšane obsega absorpcije je bila za 20 mg tableto, zaužito na tešče, določena biološka uporabnost 66 %. Kadar so tablete rivaroksabana v odmerku 20 mg dajali skupaj s hrano, so opazili povečanje povprečne vrednosti AUC za 39 % v primerjavi z jemanjem na tešče, kar kaže na skoraj popolno absorpcijo in visoko biološko uporabnost. Rivaroksaban 15 mg in 20 mg je treba jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan na tešče. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri tabletah rivaroksabana v odmerkih 10 mg, 15 mg in 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  $C_{max}$ ) 20 mg rivaroksabana, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom 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 postreženo tekočino za zagotovitev ustreznega odmerjanja pri otrocih. Tako kot pri odraslih, se rivaroksaban tudi pri otrocih hitro absorbira po peroralnem dajanju v obliki tablet 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. 20 mg tablete rivaroksabana je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je pri odraslih velika (približno od 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.

Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju rivaroksabana otrokom ni na voljo. Vrednost  $V_{ss}$ , ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri otrocih (razpon starosti

od 0 do < 18 let) po peroralni uporabi rivaroksabana, je odvisna od telesne mase in jo je mogoče opisati z alometrično funkcijo, pri čemer je povprečje 113 l za osebe s telesno maso 82,8 kg.

#### Biotransformacija in izločanje

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

Rivaroksaban se presnavlja s CYP3A4, CYP2J2 in z mehanizmi, ki niso odvisni od CYP. Glavna mesta biotransformacije so oksidativna razgradnja morfolinonske skupine in hidroliza amidnih vezi. Glede na *in vitro* študije je rivaroksaban substrat transportnih beljakovin P-gp (P-glikoprotein) in Bcrp (*breast cancer resistance protein*).

V humani plazmi je najpomembnejša spojina rivaroksaban v nespremenjeni obliki; pomembnih ali aktivnih presnovkov v krvnem obtoku ni. Sistemski očistek rivaroksabana je približno 10 l/h, kar ga uvršča med spojine z majhnim očistkom. Po intravenski uporabi 1 mg odmerka je razpolovni čas izločanja približno 4,5 ur. Po peroralni uporabi je izločanje omejeno s hitrostjo absorpcije.

Rivaroksaban se iz plazme izloči s končnim razpolovnim časom od 5 do 9 ur pri mlajših osebah in s končnim razpolovnim časom od 11 do 13 ur pri starejših.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o presnovi, specifičnih za otroke, ni na voljo. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju rivaroksabana otrokom ni na voljo. Vrednost CL, ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja pri otrocih (razpon starosti od 0 do < 18 let) po peroralni uporabi rivaroksabana, je odvisna od telesne mase in jo je mogoče opisati z alometrično funkcijo s povprečjem 8 l/h za osebe s telesno maso 82,8 kg. Geometrične sredine vrednosti za dispozicijsko razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ), ocenjeno na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja, se zmanjšujejo glede na starost 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

##### *Spol*

Med odraslimi bolniki in bolnicami ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki. V eksplorativni analizi niso odkrili pomembnih razlik v izpostavljenosti rivaroksabanu med dečki in deklicami.

##### *Starejša populacija*

Koncentracije v plazmi so bile pri starejših bolnikih večje kot pri mlajših. Pri starejših je bila povprečna vrednost 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 nizka ali zelo visoka telesna masa (< 50 kg ali > 120 kg) le malo (manj kot za 25 %) vplivala na koncentracije rivaroksabana v plazmi. Odmerka ni treba prilagajati.

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

##### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

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

##### *Okvara jeter*

Pri odraslih bolnikih z jetno cirozo z blago okvaro jeter (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) je bila farmakokinetika rivaroksabana le malo spremenjena (v povprečju 1,2-kratno povečanje vrednosti AUC rivaroksabana), skoraj primerljiva s kontrolno skupino zdravih oseb. Pri bolnikih z jetno cirozo z zmerno okvaro jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) se je povprečna vrednost AUC

rivaroksabana pomembno povečala za 2,3-krat, v primerjavi z AUC pri zdravih prostovoljcih. Vrednost AUC nezvezanega rivaroksabana se je povečala za 2,6-krat. Pri teh bolnikih so opazili tudi zmanjšano izločanje rivaroksabana skozi ledvice, podobno kot pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zaviranje aktivnosti faktorja Xa je bilo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 2,6-krat večje v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Podobno (2,1-krat) se je podaljšal PČ. Bolniki z zmerno okvaro jeter so bili bolj občutljivi na rivaroksaban, kar je razvidno iz strmejšje krivulje farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja med koncentracijo in PČ. Rivaroksaban je kontraindiciran pri bolnikih z boleznijo jeter, povezano s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda B in C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

#### *Okvara ledvic*

Pri odraslih so z meritvami očistka kreatinina ugotovili povečanje v izpostavljenosti rivaroksabanu, povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 - 80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracij rivaroksabana v plazmi (AUC), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 - 49 ml/min) 1,5-kratno povečanje in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 - 29 ml/min) 1,6-kratno povečanje. Ustrezna povečanja farmakodinamičnih učinkov so bila bolj izrazita. Pri posameznikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic je bilo celokupno zaviranje aktivnosti faktorja Xa večje za faktor 1,5, 1,9 in 2,0 v primerjavi z zdravimi prostovoljci. PČ je bil podobno podaljšan za faktor 1,3, 2,2 in 2,4. Podatkov o bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni.

Ker se rivaroksaban v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi se dializiral. Uporaba ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina med 15 - 29 ml/min (glejte poglavje 4.4). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, starih 1 leto ali več, z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ni na voljo.

#### Farmakokinetični podatki

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

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

**Preglednica 13: Povzetek statistike (geometrična sredina (90-odstotni interval)) koncentracije rivaroksabana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (mikrogramov/l) glede na režim odmerjanja in starost**

Časovni intervali							
<b>enkrat na dan</b>	<b>N</b>	<b>12 do &lt; 18 let</b>	<b>N</b>	<b>6 do &lt; 12 let</b>			
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)			
<b>dvakrat na dan</b>	<b>N</b>	<b>6 do &lt; 12 let</b>	<b>N</b>	<b>2 do &lt; 6 let</b>	<b>N</b>	<b>0,5 do &lt; 2 let</b>	

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.)		
<b>trikrat na dan</b>	<b>N</b>	<b>2 do &lt; 6 let</b>	<b>N</b>	<b>od rojstva do &lt; 2 let</b>	<b>N</b>	<b>0,5 do &lt; 2 let</b>	<b>N</b>	<b>od rojstva do &lt; 0,5 let</b>
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 – 8h kasneje	5	33,2 (18,7 - 99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5 - 65,6)	11	16,1 (1,03 – 33,6)

n.i. = ni izračunano

Vrednosti pod spodnjo mejo določljivosti (LLOQ - *lower limit of quantification*) so nadomestili z 1/2 LLOQ za statistični izračun (LLOQ = 0,5 mikrogramov/l).

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in več farmakodinamičnimi opazovanimi dogodki (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenili po uporabi širokega razpona odmerkov (od 5 - 30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisal model  $E_{max}$ . Za PČ je bil primernejši linearni model. Naklon krivulje se je pomembno razlikoval glede na uporabljen reagent za merjenje PČ. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih preskušanj II. in III. faze so bili skladni s podatki, ki so jih ugotovili pri zdravih preiskovancih.

#### Pediatrična populacija

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

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

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri posameznih odmerkih, fototoksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti pri mladoletnikih 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). Pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah so opazili embriofetalna toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, multiple svetlejšje lise na površini jeter) in povečano incidenco občasnih malformacij kot tudi spremembe placente. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja plodov.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

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

#### Filmska obloga (Opadry II Red)

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
makrogol (E1521)  
triacetin (E1518)  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### Zdrobljene tablete

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorni aluminij/PVC/PVDC pretisni omoti, v škatli s 14, 28 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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 namestitev v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja učinkovine, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj to lahko povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost učinkovini. Takoj po dajanju zdrobljene 15-mg ali 20-mg tablete rivaroksabana je potrebno enteralno hranjenje.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24 PPT3  
Irska

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

H/25/03177/001-012

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

Datum prve odobritve: 19. 2. 2025

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 6. 2024