

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Rufixalo 2,5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne tablete, s premerom približno 8,6 mm ± 0,2 mm, z vtisnjeno oznako »2.5« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rufixalo, ki se jemlje sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in klopidogetrom ali tiklopidinom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povečanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravilo Rufixalo, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (KAB) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAB) z velikim tveganjem za ishemične dogodke.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2,5 mg dvakrat na dan.

- Akutni koronarni sindrom

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Rufixalo 2,5 mg dvakrat na dan, naj jemljejo tudi dnevni odmerek 75–100 mg acetilsalicilne kisline ali dnevni odmerek 75–100 mg acetilsalicilne kisline poleg dnevnega odmerka 75 mg klopidogetra ali standardnega dnevnega odmerka tiklopidina.

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

Zdravljenje z zdravilom Rufixalo je treba začeti čim prej po stabilizaciji AKS (vključno s postopkom

revaskularizacije); najprej 24 ur po sprejemu v bolnišnico in takrat, ko se parenteralno antikoagulacijsko zdravljenje običajno ukine.

- Koronarna arterijska bolezen/periferna arterijska bolezen

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Ruffixalo 2,5 mg dvakrat na dan, naj jemljejo tudi dnevni odmerek 75–100 mg acetilsalicilne kisline.

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

Trajanje zdravljenja je treba določiti za vsakega posameznega bolnika na podlagi rednih ocen tveganja za trombotične dogodke v primerjavi s tveganjem za krvavitve.

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

*Sočasna uporaba z antiagregacijskimi zdravili*

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

Varnost in učinkovitost uporabe rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvojnimi antiagregacijskimi zdraviljenjem so preučevali pri bolnikih:

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

Izpuščeni odmerek

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

*Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Ruffixalo*

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

*Zamenjava zdravila Ruffixalo z antagonistom vitamina K (AVK)*

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

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

*Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Ruffixalo*

Za bolnike, ki prejemajo parenteralno antikoagulacijsko zdravilo, se zdravljenje s parenteralnim zdravilom preneha in se 0 do 2 uri pred tem, ko bi bil čas za naslednji odmerek parenteralnega zdravila

(npr. nizkomolekularnega heparina) ali ob ukinitvi parenteralnega zdravila, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin), uvede zdravilo Ruffixalo.

#### *Zamenjava zdravila Ruffixalo s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom*

Prvi odmerek parenteralnega antikoagulacijskega zdravila je treba dati takrat, ko je čas za naslednji odmerek zdravila Ruffixalo.

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

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

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

##### *Okvara jeter*

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

##### *Starejša populacija*

Odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

##### *Telesna masa*

Odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Spol*

Odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo, zato se uporabe zdravila Ruffixalo 2,5 mg tablete pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

#### Način uporabe

Zdravilo Ruffixalo je namenjeno za peroralno uporabo.

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

##### *Drobljenje tablet*

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se lahko tableto zdravila Ruffixalo tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

Poškodbe ali stanja, za katera se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotne maligne neoplazme z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na

možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, prisotnost varic požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.

Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparinom, dalteparinom in drugimi), derivati heparina (fondaparinuksom in drugimi), peroralnimi antikoagulanti (varfarinom, dabigatran eteksilat, apiksabanom in drugimi), razen v posebnih primerih zamenjave antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

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

Sočasno zdravljenje KAB/PAB z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki so predhodno doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kap ali katero koli drugo možgansko kap v zadnjem mesecu (glejte poglavje 4.4).

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

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

Pri bolnikih z AKS so učinkovitost in varnost rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan preučevali v kombinaciji z antiagregacijskimi zdravili, kot so samo acetilsalicilna kislina ali acetilsalicilna kislina in klopidogetrel oz. tiklopidin.

Pri bolnikih s KAB/PAB in visokim tveganjem za ishemične dogodke so učinkovitost in varnost rivaroksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan preučevali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.

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

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

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

##### Tveganje za krvavitve

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

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

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Zato je treba pri bolnikih, kjer obstaja večje tveganje za krvavitve, pretehtati uporabo zdravila Ruffixalo v kombinaciji z dvojnimi antiagregacijskim zdravljenjem glede na koristi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov. Poleg tega je treba te bolnike po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov krvavitev in anemije (glejte poglavje 4.8).

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

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

#### Okvara ledvic

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

#### Interakcije z drugimi zdravili

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilno kislino in zaviralce agregacije trombocitov ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*) in zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI – *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Ruffixalo in antiagregacijskimi zdravili, smejo sočasno prejemati NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve.

#### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih se uporabe rivaroksabana ne priporoča pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, kot so:

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

Zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z AKS in KAB/PAB, ki:

- so stari  $\geq 75$  let in sočasno prejemajo samo acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino in klopidogrel oz. tiklopidin. Za posameznega bolnika je treba redno ocenjevati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.
- imajo nižjo telesno maso (< 60 kg), če sočasno prejemajo samo acetilsalicilno kislino ali

- acetilsalicilno kislino in klopidogrel oz. tiklopidin.
- imajo KAB s hudim simptomatskim popuščanjem srca. Podatki iz študij kažejo, da je za te bolnike zdravljenje z rivaroksabanom lahko manj koristno (glejte poglavje 5.1).

### Bolniki z rakom

Pri bolnikih z maligno boleznijo lahko hkrati obstaja večje tveganje za krvavitve in trombozo. Za vsakega posameznika z aktivno rakavo boleznijo je treba pretehtati korist zdravljenja z antitrombotiki in tveganja za krvavitve, upoštevajoč lokacijo tumorja, antineoplastično zdravljenje in stadij bolezni. Pri bolnikih s tumorji v prebavilih in urogenitalnem traktu obstaja med zdravljenjem z rivaroksabanom povezava s povečanim tveganjem za krvavitve.

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

### Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

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

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

#### Bolniki z akutnim koronarnim sindromom

Uporaba zdravila Ruffixalo 2,5 mg je kontraindicirana za zdravljenje AKS pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali TIA (glejte poglavje 4.3). Preučevali so nekaj bolnikov z AKS, ki so predhodno imeli možgansko kap ali TIA, vendar malo podatkov o učinkovitosti, ki so na voljo, kaže, da tem bolnikom zdravljenje ne koristi.

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

Bolnikov s KAB/PAB, ki so predhodno doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kap ali ishemično nelakunarno možgansko kap v zadnjem mesecu, niso preučevali (glejte poglavje 4.3). Bolnikov po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB s predhodno možgansko kapjo ali TIA niso preučevali. Pri teh bolnikih, ki prejemale dvojno antiagregacijsko zdravljenje, se je treba zdravljenju z zdravilom Ruffixalo 2,5 mg izogibati.

### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri uporabi nevraksialne anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ali spinalne/epiduralne punkcije pri bolnikih, zdravljenih z antitrombotiki za preprečevanje trombemboličnih zapletov, obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omrtvelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemale antikoagulacijska zdravila oz. bodo prejemale antikoagulacijska zdravila za tromboprofilakso. Kliničnih izkušenj z uporabo rivaroksabana v odmerku 2,5 mg in antiagregacijskimi zdravili pri teh stanjih ni. Z uporabo zaviralcev agregacije trombocitov je treba prenehati v skladu s priporočili proizvajalca v

navodilih za uporabo.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve, povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavitve ali odstranitve epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen (glejte poglavje 5.2). Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan.

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

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Ruffixalo 2,5 mg prenehati vsaj 12 ur pred posegom. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg in učinek na trombocite ni zaželen, je treba prenehati z uporabo zaviralcev agregacije trombocitov, kot je priporočeno v navodilih proizvajalca za uporabo teh zdravil.

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

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravilo Ruffixalo 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 poglavji 5.1 in 5.2).

#### Dermatološke reakcije

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

#### Informacije o pomožnih snoveh

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

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

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

#### Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

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

Eritromicin (500 mg trikrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4 in P-gp, je povzročil 1,3-kratno povečanje povprečne AUC in  $C_{max}$  rivaroksabana. Medsebojno delovanje z eritromicinom pri večini

bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z visokim tveganjem.

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

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

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

#### Antikoagulacijska zdravila

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

Zaradi večjega tveganja za krvavitve je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga antikoagulacijska zdravila, potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

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

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

#### SSRI/SNRI

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

#### Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

#### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rivaroksabana in rifampicina, ki je močan induktor CYP3A4, je zmanjšala povprečno AUC rivaroksabana za približno 50 % in hkrati zmanjšala njegove farmakodinamične učinke. Koncentracija rivaroksabana v plazmi se lahko zmanjša tudi pri sočasni uporabi drugih močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke [*Hypericum perforatum*]). Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 izogibati, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze.

#### Druga sočasno uporabljena zdravila

Pri sočasni uporabi 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, kot je CYP3A4.

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

#### Laboratorijske vrednosti

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

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

#### Nosečnost

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

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

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

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

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost rivaroksabana so ocenili v 13 ključnih kliničnih študijah III. faze (glejte preglednico 1).

Skupno je bilo rivaroksabanu izpostavljenih 69 608 odraslih bolnikov v 19 študijah III. faze in 488 pediatričnih bolnikov v 2 študijah II. faze in 2 študijah III. faze.

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboze (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6790	1.–21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	329	na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7750	20 mg	41 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10 225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogrela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	18 244	5 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino, ali samostojno 10 mg	47 mesecev
	3256**	5 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

\* Bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana.

\*\* iz študije VOYAGER PAD

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban, so bile krvavitve (glejte poglavje 4.4 in »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj) (preglednica 2). Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile epistaksa (4,5 %) in krvavitve v prebavilih (3,8 %).

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

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

od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja		
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikov-let	2,5 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KAB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let <sup>#</sup>	0,74 na 100 bolnikov-let **** <sup>#</sup>

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

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

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

# iz študije VOYAGER PAD

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

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

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),

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

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

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
anemija (vključno z ustreznimi 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 (vključno s krvavitvijo 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 (vključno z rektalno krvavitvijo), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje <sup>A</sup> , driska, bruhanje <sup>A</sup>	suha usta			
<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 (vključno z občasnimi primeri generaliziranega pruritusa), izpuščaj, 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 (vključno s hematurijo in menoragijo <sup>B</sup> ), okvara ledvic (vključno s povečanimi vrednostmi kreatinina v krvi, povečanimi vrednostmi sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				

zvišana telesna temperatura <sup>A</sup> , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (vključno z utrujenostjo, astenijo)	slabo počutje (vključno z oslabelostjo)	lokaliziran edem <sup>A</sup>		
<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 (vključno s pooperativno anemijo in krvavitvijo iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>		vaskularna psevdanevrizma <sup>C</sup>		

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

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

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

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

#### Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
tel.: +386 (0)8 2000 500  
faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o redkih primerih prevelikega odmerjanja z odmerki do 1960 mg. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov (glejte odstavek »Ukrepi pri krvavitvah«). Zaradi omejene absorpcije se pričakuje plato učinek brez nadaljnega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih od 50 mg rivaroksabana dalje.

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

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

##### Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor 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 učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC – *prothrombin complex concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC – *activated prothrombin complex concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o ponovnem odmerjanju 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 osebah, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe systemskega hemostatika dezmpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Ker se rivaroksaban v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se dializiral.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

##### Mehanizem delovanja

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

na trombocite.

#### Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh je zaviranje faktorja Xa odvisno od odmerka. Vpliv rivaroksabana na protrombinski čas (PČ) je odvisen od odmerka in je v tesni povezavi s koncentracijo v plazmi ( $r = 0,98$ ). Podatek velja za meritve z Neoplastinom. Drugi reagenti bi dali drugačne rezultate. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulacijskih zdravil.

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

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Akutni koronarni sindrom

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju kardiovaskularne (KV) smrti, miokardnega infarkta (MI) ali možganske kapi pri bolnikih z nedavnim AKS (miokardni infarkt z elevacijo spojnice ST [STEMI], miokardni infarkt brez elevacije spojnice ST [NSTEMI] ali nestabilna angina pectoris). V ključni dvojno slepi študiji ATLAS ACS 2 TIMI 51 so 15 526 bolnikov naključno razdelili po shemi 1:1:1 v eno od treh skupin zdravljenja: zdravljenje z rivaroksabanom 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, 5 mg peroralno dvakrat na dan ali skupino, ki je prejela placebo dvakrat na dan sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in tienopiridinom (klopidogrel ali tiklopidin). Bolniki z AKS, mlajši od 55 let, so morali imeti sladkorno bolezen ali pa so preboleli miokardni infarkt. Mediani čas zdravljenja je bil 13 mesecev in skupno je zdravljenje trajalo skoraj 3 leta. 93,2 % bolnikov je sočasno prejelo acetilsalicilno kislino in tienopiridin in 6,8 % bolnikov samo acetilsalicilno kislino. Med bolniki, ki so prejeli dvojno antiagregacijsko zdravljenje, jih je 98,8 % prejelo klopidogrel, 0,9 % tiklopidin in 0,3 % prasugrel. Bolniki so prvi odmerek rivaroksabana prejeli vsaj po 24 urah in do 7. dne (povprečje 4,7 dni) po sprejemu v bolnišnico, vendar takoj ko je bilo mogoče po stabilizaciji AKS, vključno s postopkom revaskularizacije, in ko se parenteralno antikoagulacijsko zdravljenje običajno ukine.

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

V primerjavi s placebom je rivaroksaban pomembno zmanjšal primarni sestavljen opazovani izid (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap). Korist zdravljenja se je pokazala z zmanjšanjem števila kardiovaskularnih smrti in miokardnih infarktov. Učinek se je pojavil kmalu in je bil konstanten v celotnem obdobju zdravljenja (glejte preglednico 4 in sliko 1). Tudi prvi sekundarni opazovani izid (smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) se je pomembno zmanjšal. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno pomembno zmanjšanje incidence tromboze stenta v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Incidenca glavnega varnostnega izida (velika krvavitev po TIMI, ki ni v povezavi z operacijo aortokoronarnih obvodov [CABG – *coronary artery bypass graft*]) je bila višja pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 6). Vendar pa je bila incidenca posameznih komponent sestavljenega opazovanega dogodka, tj. krvavitev s smrtnim izidom, hipotenzija, ki jo je bilo treba

zdraviti z intravenskimi inotropnimi učinkovinami, in kirurški poseg zaradi trajajoče krvavitve, med rivaroksabanom in placebom uravnotežena.

V preglednici 5 so prikazani izsledki glede učinkovitosti pri bolnikih po perkutanem koronarnem posegu. Izsledki glede varnosti v podskupini bolnikov po perkutanem koronarnem posegu so primerljivi z izsledki glede splošne varnosti.

Bolniki s povečanimi vrednostmi biokemičnih označevalcev (troponin ali CK-MB) in brez predhodne možganske kapi/prehodnega ishemičnega napada (TIA) predstavljajo 80 % preskušane populacije. Rezultati pri tej populaciji so v skladu s splošno učinkovitostjo in izsledki glede varnosti.

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

Preskušana populacija	Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
	Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan, N = 5114 n (%) razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio) (95-% IZ) vrednost p <sup>b)</sup>	Placebo N = 5113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Miokardni infarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Možganska kap	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboza stenta	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modificirana analiza z namenom zdravljenja (skupna analiza z namenom zdravljenja tromboze stenta)

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

\* statistično boljše

\*\* nominalno značilno

**Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti iz klinične študije III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51 pri bolnikih po perkutanem koronarnem posegu**

Preskušana populacija	Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom po perkutanem koronarnem posegu <sup>a)</sup>	
	Rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan, N = 3114 n (%) razmerje ogroženosti (95-% IZ) vrednost p <sup>b)</sup>	Placebo N = 3096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)

Kardiovaskularna smrt	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Miokardni infarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Možganska kap	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboza stenta	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modificirana analiza z namenom zdravljenja (skupna analiza z namenom zdravljenja tromboze stenta)

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

\*\* nominalno značilno

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

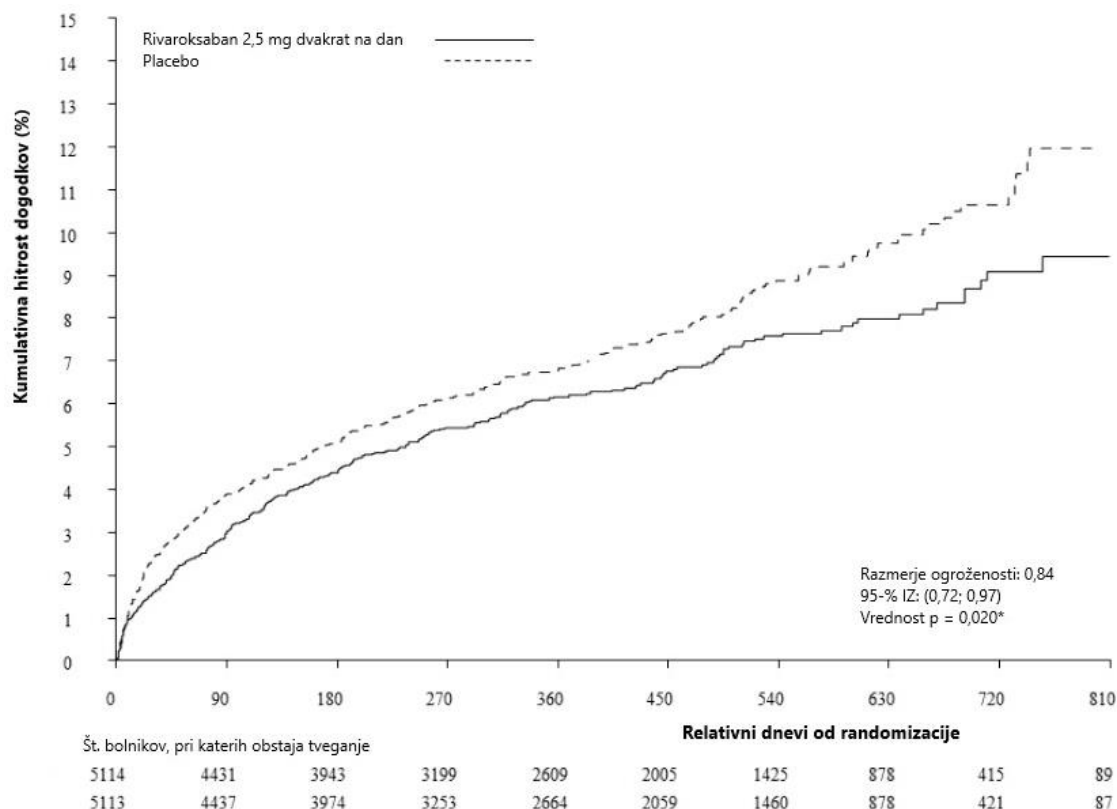
Preskušana populacija	Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>	
	Rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan, N = 5115 n (%) razmerje ogroženosti (95-% IZ) vrednost p <sup>b)</sup>	Placebo N = 5125 n (%)
Velika krvavitev, ki ni povezana s CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Krvavitev s smrtnim izidom	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomatska intrakranialna krvavitev	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija, ki jo je bilo treba zdraviti z intravenskimi inotropnimi učinkovinami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurški poseg zaradi obstoječe krvavitve	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuzija 4 ali več enot krvi v obdobju 48 ur	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populacija iz študije varnosti, med zdravljenjem

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

\* nominalno značilno

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



### Koronarna arterijska bolezen/periferna arterijska bolezen

Študija III. faze COMPASS (27 395 bolnikov, 78,0 % moških, 22,0 % žensk) je dokazala učinkovitost in varnost rivaroksabana pri preprečevanju dogodkov, sestavljenih iz kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi, pri bolnikih s KAB ali simptomatsko PAB in visokim tveganjem za ishemične dogodke. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 23 mesecev, največ pa 3,9 leta.

Osebe, pri katerih ni potrebe za neprekinjeno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, so randomizirali v skupini, ki sta prejemale pantoprazol ali placebo. Vse bolnike so nato naključno razdelili po shemi 1:1:1 v skupino, ki je prejemale rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan in acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, skupino, ki je prejemale rivaroksaban 5 mg dvakrat na dan, ali skupino, ki je prejemale samo acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, ter v ustrezne skupine s placebom.

Bolniki s KAB so imeli večžilno KAB in/ali predhodni miokardni infarkt. Bolniki, mlajši od 65 let, so imeli aterosklerozo na vsaj dveh žilnih povirjih ali vsaj dva dodatna dejavnika tveganja za kardiovaskularno bolezen.

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

Med izključitvenimi kriteriji so bili potreba po dvojnem antiagregacijskem zdravljenju ali drugem antagregacijskem ali peroralnem antikoagulantnem zdravljenju brez acetilsalicilne kisline, visoko tveganje za krvavitve, srčno popuščanje z iztisnim deležem < 30 %, III. ali IV. razred po klasifikaciji NYHA (*New York Heart Association*) ali ishemična, nelakunarna možganska kap v zadnjem mesecu ali hemoragična ali lakunarna možganska kap v anamnezi.

Zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan se je pri zmanjšanju primarnega sestavljenega končnega izida (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) izkazalo boljše kot zdravljenje z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg (glejte preglednico 7 in sliko 2).

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

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

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

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

Preskušana populacija	Bolniki s KAB/PAB <sup>a)</sup>					
	Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan N = 9152		Acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 9126			
Odmerek zdravila	Bolniki z dogodki	% KM	Bolniki z dogodki	% KM	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	Vrednost p <sup>b)</sup>
Možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Možganska kap	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- Miokardni infarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskularna smrt	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrt zaradi vseh vzrokov	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemijska okončine	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

b) v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline; p-vrednost Log-Rank

\* Zmanjšanje primarnega izida učinkovitosti je bilo statistično boljše.

IZ: interval zaupanja

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

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

Preskušana populacija	Bolniki s KAB/PAB <sup>a)</sup>		
	Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan N = 9152 n (% kumulativnega tveganja)	Acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 9126 n (% kumulativnega tveganja)	Razmerje ogroženosti (95-% IZ) vrednost p <sup>b)</sup>
Velike krvavitve po prirejenih merilih združenja ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Krvavitev s smrtnim izidom	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptomatska krvavitev v kritični organ (brez smrtnega izida)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvavitev na mestu kirurškega posega, ki zahteva ponovni kirurški poseg (brez smrtnega izida, ne v kritični organ)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvavitev, zaradi katere je potrebna hospitalizacija (brez smrtnega izida, ne v kritični organ, ponovni kirurški poseg ni potreben)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Prenočitev	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Brez prenočitve	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Velika krvavitev v prebavilih	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Velika intrakranialna krvavitev	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

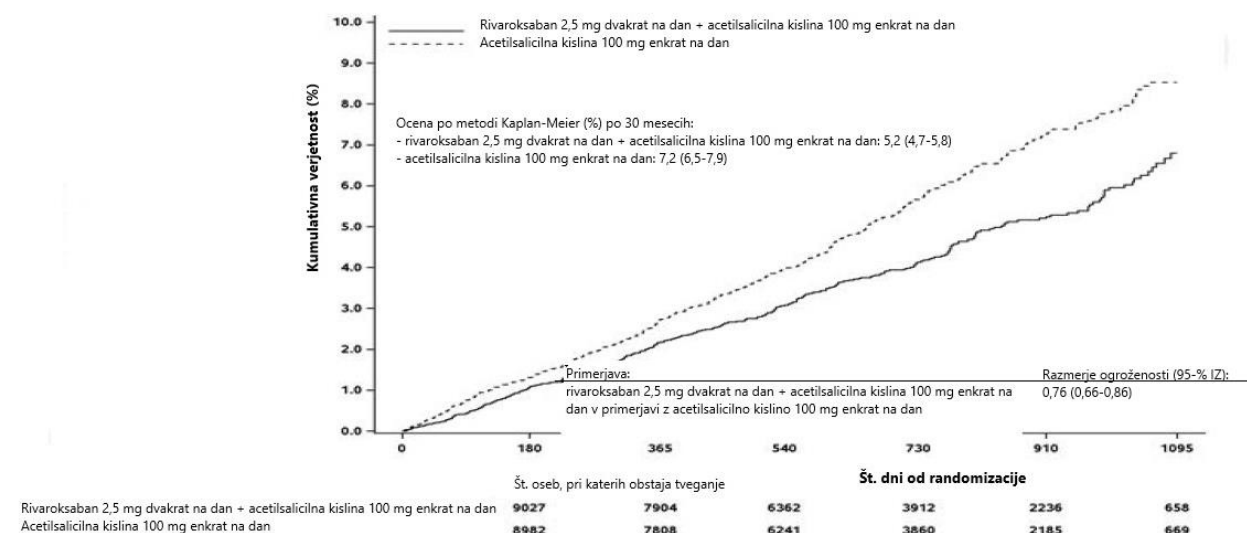
b) v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline; p-vrednost Log-Rank

IZ: interval zaupanja

Kumulativno tveganje: ocena kumulativnega tveganja po metodi Kaplan-Meier po 30 mesecih

ISTH: Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

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



IZ: interval zaupanja

### Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB

V ključnem dvojno slepem preskušanju **VOYAGER PAD III**. faze so 6564 bolnikov po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini (kirurški ali endovaskularni poseg, vključno s hibridnimi tehnikami) zaradi simptomatske PAB naključno razdelili v eno od dveh skupin za antitrombotično zdravljenje, in sicer v skupino z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan ali v skupino z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan, po shemi 1:1. Bolniki so lahko dodatno prejeli standardni odmerek klopidogetrela enkrat na dan do 6 mesecev. Cilj študije je bil dokazati učinkovitost in varnost rivaroksabana v kombinaciji z acetilsalicilno kislino za preprečevanje miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin ali večje amputacije zaradi žilnega vzroka pri bolnikih po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnjih okončinah zaradi simptomatske PAB. Vključeni so bili bolniki, stari  $\geq 50$  let, z dokumentirano zmerno do hudo simptomatsko aterosklerotično PAB spodnjih okončin, dokazano tako klinično (tj. funkcionalne omejitve) kot tudi anatomske (tj. slikovni dokazi PAB distalno od zunanje iliakalne arterije) in hemodinamske (gleženjsko-brahialni indeks [ABI – *ankle-brachial-index*]  $\leq 0,80$  ali prstno-brahialni indeks [TBI – *toe-brachial-index*]  $\leq 0,60$  za bolnike brez predhodne anamneze revaskularizacije okončin ali ABI  $\leq 0,85$  ali TBI  $\leq 0,65$  za bolnike s predhodno anamnezo revaskularizacije okončin). Bolniki, ki potrebujejo dvojno antiagregacijsko zdravljenje več kot 6 mesecev ali katero koli dodatno antiagregacijsko zdravljenje razen acetilsalicilne kisline in klopidogetrela ali peroralno antikoagulantno zdravljenje, ter bolniki z anamnezo intrakranialne krvavitve, možganske kapi ali TIA, ter bolniki z eGFR  $< 15$  ml/min, so bili izključeni.

Povprečno trajanje spremljanja je bilo 24 mesecev, najdlje pa 4,1 leta. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 67 let, 17 % bolnikov pa je bilo starih  $> 75$  let. Mediani čas od indeksnega revaskularizacijskega posega do začetka zdravljenja v študiji je bil v celotni populaciji 5 dni (6 dni po kirurški in 4 dni po endovaskularni revaskularizaciji, vključno s hibridnimi tehnikami). Skupno je 53,0 % bolnikov prejelo kratkotrajno osnovno zdravljenje s klopidogetrelom z medianim časom zdravljenja 31 dni. V skladu s protokolom študije je bilo zdravljenje mogoče začeti čim prej, vendar najpozneje 10 dni po uspešnem ustreznem revaskularizacijskem posegu in po vzpostavitvi hemostaze. Rivaroksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg enkrat na dan je bil v primerjavi s samo acetilsalicilno kislino superioren pri zmanjševanju pojavnosti primarnega končnega izida, sestavljenega iz miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin in večje amputacije zaradi žilnega vzroka (glejte preglednico 9).

Pojavnost primarnega varnostnega izida večjih krvavitev po merilih TIMI se je povečala pri bolnikih,

zdravljenih z rivaroksabanom in acetilsalicilno kislino, brez povečanja števila smrtnih ali intrakranialnih krvavitev (glejte preglednico 10).

Sekundarni izidi učinkovitosti so bili testirani v vnaprej določenem hierarhičnem vrstnem redu (glejte preglednico 9).

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Zmanjšanje pojavnosti izida učinkovitosti je bilo statistično superiorno.

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

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

Preskušana populacija	Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB <sup>a)</sup>		
Odmerek zdravila	Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan N = 3256 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup>	100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan N = 3248 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup>	Razmerje ogroženosti (95-% IZ) <sup>c)</sup> vrednost p <sup>d)</sup>
Velike krvavitve po merilih TIMI (v povezavi s CABG/ni v povezavi s CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Krvavitev s smrtnim izidom	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranialna krvavitev	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Prikrita krvavitev, povezana z zmanjšanjem vrednosti Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Velike krvavitve po merilih združenja ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Krvavitev s smrtnim izidom	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Krvavitev v kritični organ brez smrtnega izida	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Klinično pomembna, ne velika krvavitev po merilih združenja ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

a) varnostni analizni nabor (vsi randomizirani preskušanci z vsaj enim odmerkom študijskega zdravila)

b) n = število preskušancev z dogodki, N = število preskušancev, izpostavljenih tveganju, % = 100 \* n/N, n/100 b-let = razmerje med številom preskušancev z incidenčnimi dogodki/kumulativnim časom izpostavljenosti tveganju

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

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

ICAC: Neodvisni odbor za klinično presojo (*Independent Clinical Adjudication Committee*)

### Koronarna bolezen s srčnim popuščanjem

V študijo **COMMANDER HF** je bilo vključenih 5022 bolnikov s srčnim popuščanjem in pomembno koronarno arterijsko boleznijo (KAB), ki so bili hospitalizirani zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja. Naključno so bili razvrščeni v eno od dveh zdravljenih skupin bolnikov: skupino, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan (N = 2507), oziroma skupino, ki je prejela placebo (N = 2515). Celotna mediana trajanja študije je bila 504 dni.

Bolniki so morali imeti simptomatsko srčno popuščanje najmanj 3 mesece in iztisni delež levega prekata (LVEF – *left ventricular ejection fraction*)  $\leq$  40 % v enem letu pred vključitvijo. Ob randomizaciji je bila mediana iztisnega deleža 34 % (IQR: 28 %–38 %) in 53 % preiskovancev je bilo razvrščenih v III. ali IV. razred po klasifikaciji NYHA.

Analize primarne učinkovitosti (tj. smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) so pokazale, da ni statistično pomembne razlike med skupino bolnikov, zdravljenih z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan, in skupino bolnikov, ki je prejela placebo, s HR = 0,94 (95-% IZ: 0,84–1,05), p = 0,270. Pri smrti zaradi vseh vzrokov ni bilo razlike med rivaroksabanom in placebom glede števila dogodkov (pogostnost dogodkov na 100 bolnikov-let; 11,41 v primerjavi z 11,63; HR:

0,98; 95-% IZ: 0,87–1,10;  $p = 0,743$ ). Pogostnost miokardnega infarkta na 100 bolnikov-let (rivaroksaban v primerjavi s placebom) je bila 2,08 v primerjavi z 2,52 (HR: 0,83; 95-% IZ: 0,63–1,08;  $p = 0,165$ ) in pogostnost možganske kapi na 100 bolnikov-let 1,08 v primerjavi z 1,62 (HR: 0,66; 95-% IZ: 0,47–0,95;  $p = 0,023$ ). Glavni varnostni izid (tj. krvavitev s smrtnim izidom ali krvavitev v kritični organ z možnostjo za trajno okvaro) se je pojavil pri 18 (0,7 %) bolnikih v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z rivaroksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan, in pri 23 (0,9 %) bolnikih v skupini, ki je prejela placebo (HR = 0,80; 95-% IZ: 0,43–1,49;  $p = 0,484$ ). V skupini, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom, je bilo statistično pomembno povečanje velikih krvavitev po merilih združenja ISTH v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (pogostnost dogodkov na 100 bolnikov-let: 2,04 v primerjavi z 1,21; HR: 1,68; 95-% IZ: 1,18–2,39;  $p = 0,003$ ). Pri bolnikih z blagim in zmernim srčnim popuščanjem so bili učinki zdravljenja v podskupini študije COMPASS podobni učinkom v celotni preizkušani populaciji (glejte odstavek KAB/PAB).

### Bolniki z visoko tveganjem trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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

### Pediatrična populacija

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

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

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

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

Biološka uporabnost (AUC in  $C_{max}$ ) 20 mg rivaroksabana, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete, pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim

obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom sorazmeren farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija in izločanje

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

Rivaroksaban se presnovi s CYP3A4, CYP2J2 in z mehanizmi, ki niso odvisni od CYP. Biotransformacija poteka v glavnem preko oksidativne razgradnje morfolinonske skupine in hidrolize amidnih vezi. Študije *in vitro* kažejo, da je rivaroksaban substrat transportnih beljakovin P-gp (P-glikoprotein) in Bcrp (*breast cancer resistance protein*).

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Spol*

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

##### *Starejša populacija*

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

##### *Skupine glede na telesno maso*

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

##### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

##### *Okvara jeter*

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

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Zavrtje aktivnosti faktorja Xa je bilo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 2,6-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podobno se je za 2,1-krat podaljšal PČ. Bolniki z zmerno okvaro jeter so bolj občutljivi na rivaroksaban, kar je razvidno iz večjega naklona krivulje razmerja PK/PD med koncentracijo in PČ. Uporaba rivaroksabana je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki s cirozo jeter razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavje 4.3).

### *Okvara ledvic*

Povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi je bilo povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic, ocenjenim z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50–80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi (AUC), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–49 ml/min) 1,5-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min) 1,6-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi. Ustrezno povečanje farmakodinamičnih učinkov je bilo bolj izrazito. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je bilo zavrtnje aktivnosti faktorja Xa 1,5-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic 1,9-krat in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 2,0-krat večje kot pri zdravih prostovoljcih. Podobno se je PČ podaljšal za 1,3-krat pri bolnikih z blago okvaro ledvic, 2,2-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in 2,4-krat pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni na voljo.

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

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

### Farmakokinetični podatki pri bolnikih

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

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in posameznimi farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtnje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenjevali po uporabi širokega razpona odmerkov (5–30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisano z modelom  $E_{max}$ . Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah.

### Pediatrična populacija

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

### Jedro tablete

natrijev lavrilsulfat

laktoza

poloksamer 188

mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni, koloidni silicijev dioksid (E551)

### Filmska obloga

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 400 (E1521)

rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz aluminija-PVC/PE/PVdC.

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

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

### Drobljenje tablet

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitvev v želodcu. Sondo je treba nato sprati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj to lahko povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost učinkovini. Takoj po uporabi tablet z jakostjo 2,5 mg ni potrebno enteralno hranjenje.

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

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

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

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/23/02966/001

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

Datum prve odobritve: 24. 1. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 7. 2024