

## 1. IME ZDRAVILA

Xerdoxo 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Roza do temno roza, okrogle, rahlo obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 20 na eni strani tablete.

Velikost: premer približno 7 mm.

## 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 prehodni ishemični napad.

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

#### Pediatrična populacija

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, in s telesno maso 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 priporočeni največji odmerek.

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

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

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

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

Pri bolnikih z GVT ali PE, izzvano s pomembnimi prehodnimi dejavniki tveganja (tj. nedavni večji kirurški poseg ali poškodba), je treba razmisliti o kratkotrajnem zdravljenju (vsaj 3-mesečnem). Pri bolnikih z izzvano GVT ali PE, ki ni povezana s pomembnimi prehodnimi dejavniki tveganja, neizzvano GVT ali PE ali s ponavljajočo GVT ali PE v anamnezi, je treba razmisliti o 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 Xerdoxo 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Xerdoxo 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              |

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

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

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

Zdravljenje z zdravilom Xerdoxo 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 dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa od 30 do 50 kg  
Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Za bolnike s telesno maso, manjšo od 30 kg, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila rivaroksaban zrnca za peroralno suspenzijo.

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

Zdravljenje mora pri otrocih in mladostnikih trajati vsaj 3 mesece. Zdravljenje se lahko podaljša do 12 mesecev, če je to klinično potrebno. Podatkov, na podlagi katerih bi lahko pri otrocih po

šestmesečnem zdravljenju zmanjšali odmerek, ni na voljo. Po 3 mesecih je treba pri vsakem posamezniku oceniti razmerje med koristmi in tveganjem nadaljevanja zdravljenja; upoštevati je treba tveganje za ponovno trombozo v primerjavi z možnim tveganjem za krvavitve.

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

#### *Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Xerdoxo*

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

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

#### *Zamenjava zdravila Xerdoxo z antagonistom vitamina K (AVK)*

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijsko zaščito pri zamenjavi zdravila Xerdoxo z antagonistom vitamina K. Pri zamenjavi z drugim antikoagulacijskim zdravilom je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko zdravilo Xerdoxo vpliva na povišanje vrednosti INR. Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Xerdoxo na antagoniste vitamina K, je treba zdravilo Xerdoxo 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 Xerdoxo in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Xerdoxo, vendar pa pred naslednjim odmerkom zdravila Xerdoxo. Ko se zdravilo Xerdoxo preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Xerdoxo (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Pediatrični bolniki:*

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

#### *Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Xerdoxo*

Za odrasle in pediatrične 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 Xerdoxo.

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

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

## Odrasli

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 Xerdoxo 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 30–49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15–29 ml/min) okvaro ledvic veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

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

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

## Pediatrična populacija:

- Otroci in mladostnikov z blago okvaro ledvic (glomerulna filtracija  $50 \leq 80$  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 mladostnikov z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): uporabe zdravila Xerdoxo se ne priporoča, saj kliničnih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

## Okvara jeter

Uporaba zdravila Xerdoxo je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C (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 treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

## Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Zdravilo Xerdoxo se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija.

Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Xerdoxo začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal zdravilo Xerdoxo tako, kot je

predpisano. Pri odločitvi 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 narejena 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 rivaroksabana 15 mg enkrat na dan (ali rivaroksabana 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 Xerdoxo pri otrocih, starih od 0 do < 18 let, nista bili dokazani za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Podatkov ni na voljo, zato se uporabe zdravila Xerdoxo pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

#### Način uporabe

##### Odrasli

Zdravilo Xerdoxo je namenjeno za peroralno uporabo.

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

##### Zdrobljene tablete

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

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

##### *Otroci in mladostnik s telesno maso večjo kot 50 kg*

Zdravilo Xerdoxo je namenjeno za peroralno uporabo.

Bolniku je treba svetovati, naj tableto zaužije s tekočino. Vzame jo lahko 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 izbruhne, mu je treba dati nov odmerek. Če pa bolnik začne bruhati več kot 30 minut po prejemu odmerka, se odmerka ne sme ponovno dati, naslednji odmerek pa je treba vzeti tako kot je načrtovano.

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

##### Zdrobljene tablete

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je treba uporabiti zdravilo rivaroksaban 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 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 (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, dabigatran eteksilat, 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 Child-Pugh B in C (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 Xerdoxo, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Xerdoxo je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih preskušanjih 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.

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

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

Čeprav pri zdravljenju z rivaroksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje koncentracije rivaroksabana v krvi, je lahko v izjemnih primerih, ko bi lahko podatki o koncentraciji rivaroksabana v krvi pomagali pri klinični odločitvi (npr. pri prekomernem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu), v pomoč določanje vrednosti rivaroksabana s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti 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 odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (1,6-kratna povprečna vrednost), kar lahko poveča

tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15–29 ml/min je pri uporabi zdravila Xerdexo potrebna previdnost. Uporaba se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravilo Xerdexo 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 Xerdexo 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

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

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

#### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

#### Bolniki z rakom

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

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

#### Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

#### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z rivaroksabanom/apiksabanom/edoksabanom/dabigatran eteksilatom, 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 antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z

zdravljenjem z antagonisti 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/prehodni ishemični napad (TIA – *Transient Ischaemic Attack*), ni na voljo.

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

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

#### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje tromboemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omedlelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevroaksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. naj bi prejeli antikoagulacijsko zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo 15 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. Vstavev ali odstranitvev epiduralnega katetra ali lumbalne punkcije 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 rivaroksaban, 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 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 Xerdoxo 15 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravilo Xerdoxo 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 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 pomožni snovi

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

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

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. ritonavirja (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 uporaba zdravila Xerdox 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 (bolniki 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 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.

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

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

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

#### SSRI/SNRI

Tako kot pri drugih 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 z rivaroksabanom 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. Četrti 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 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 Xerdoxo 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 Xerdoxo je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. vzdržati se zdravljenja.

### Plodnost

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

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

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

Skupaj 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 odmerki in najdaljši čas zdravljenja v kliničnih študijah III. faze pri odraslih in otrocih**

| Indikacija                                                                                                       | Število bolnikov* | Skupni dnevni odmerek                                                                                                    | Najdaljši čas zdravljenja |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena | 6.097             | 10 mg                                                                                                                    | 39 dni                    |
| Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih                                                                    | 3.997             | 10 mg                                                                                                                    | 39 dni                    |
| Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE              | 6.790             | 1.–21. dan: 30 mg<br>22. dan in naprej: 20 mg<br>po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg                                      | 21 mesecev                |
| Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od                  | 329               | Na telesno maso prilagojeni odmerki za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih | 12 mesecev                |

|                                                                                                     |         |                                                                                                                          |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja                                      |         | za GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan                                                                               |            |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo | 7.750   | 20 mg                                                                                                                    | 41 mesecev |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)          | 10.225  | 5 mg oz. 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogeta ali tiklopidina | 31 mesecev |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB                                      | 18.244  | 5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg                                                                    | 47 mesecev |
|                                                                                                     | 3.256** | 5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino                                                                                   | 42 mesecev |

\* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

\*\* iz študije VOYAGER PAD

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban, so bile krvavitve (preglednica 2) (glejte tudi poglavje 4.4 in »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj). Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile epistaksa (4,5 %) in krvavitve 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                           |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo                                                            | 28 na 100 bolnikov-let                | 2,5 na 100 bolnikov-let                  |
| 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 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 KB/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 selektivni pristop k zbiranju neželenih dogodkov.

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

<sup>#</sup> iz študije VOYAGER PAD

**Seznam neželenih učinkov**

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )  
 pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
 občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )  
 redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )  
 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                                                                                |                                             |                                                         |                    |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                                                                                                                                      |                                                                                          |                                             |                                                         |                    |
| povečane vrednosti transaminaz                                                                                                                                                    | okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti                          | zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega |                                                         |                    |

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                              | alkalne fosfataze v krvi <sup>A</sup> , povečane vrednosti GGT <sup>A</sup>                                            | 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), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju                                                                     | urtikarija                                                                                                             |                                                                                                                       | Stevens-Johnsonov sindrom/<br>toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS |                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                 |
| bolečine v udih <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, nefropatija, povezana z antikoagulanti |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                                                                                                                       |                                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                 |
| zvišana telesna temperatura <sup>A</sup> , periferni edem, splošna oslabeledost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)                                          | slabo počutje (tudi oslabeledost)                                                                                      | 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 (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane <sup>A</sup>                                                              |                                                                                                                        | vaskularna psevdoanevrizma <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 selektivni pristop k zbiranju neželenih dogodkov v izbranih študijah III. faze. Po analizi teh študij se pojavnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka zdravila.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogostejše opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z 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 iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemijske srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulanti. Pri vsakem bolniku, ki prejema 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 pogostejše poročali o glavobolu (zelo pogosti, 16,7 %), zvišani telesni temperaturi (zelo pogosti, 11,7 %), epistaksi (zelo pogosti, 11,2 %), bruhanju (zelo pogosti, 10,7 %), tahikardiji (pogosti, 1,5 %), povečani vrednosti bilirubina (pogosti, 1,5 %) in povečani vrednosti konjugiranega bilirubina (občasni, 0,7 %). Kot pri odrasli populaciji so menoragijo opazili pri 6,6 % (pogosti) mladostnic po menarhi. Trombocitopenija, ki so jo opazili v obdobju trženja 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 učink brez nadaljnega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več pri odraslih, vendar podatkov o uporabi supratrapevtskih odmerkov pri otrocih ni.

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

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

##### Ukrepi pri krvavitvah

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

Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi 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 (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri odraslih in otrocih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z 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 traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejemajo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika dezmpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. Rivaroksaban se 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 peroralno učinkovit zaviralec faktorja Xa. Zaviranje faktorja Xa poteka po intrinzični in ekstrinzični poti koagulacije krvi in zavira aktivacijo trombina in s tem nastanek krvnega strdka. Rivaroksaban ne zavira delovanja trombina (aktivirani faktor II) in ne deluje na trombocite.

### Farmakodinamični učinki

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

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

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

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

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

### Pediatrska 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 protiteles proti faktorju Xa v mikrogramih/l (glejte preglednico 13 v poglavju 5.2 za razpore opazjenih 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 za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo.

V ključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju ROCKET AF je bilo 14.264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom

kreatinina 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). Povprečni čas zdravljenja je bil 19 mesecev; celotno zdravljenje je trajalo do 41 mesecev.

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

Rivaroksaban je bil enakovreden varfarinu v primarnem končnem izidu, sestavljenem iz možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja. V opazovani populaciji, ki je bila zdravljena po protokolu, sta se možganska kap ali sistemska embolija pojavila pri 188 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (1,71 % na leto) in 241 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,16 % na leto) (HR 0,79; 95 % IZ 0,66 do 0,96;  $p < 0,001$  za neinferiornost). Glede na statistično analizo ITT (*intention to treat*) vseh randomiziranih bolnikov, se je primarni dogodek pojavil pri 269 bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban (2,12 % na leto) in 306 bolnikih, ki so prejeli varfarin (2,42 % na leto) (HR 0,88; 95 % IZ 0,74 do 1,03;  $p < 0,001$  za neinferiornost;  $p = 0,117$  za superiornost). Sekundarni končni izidi, preskušani po hierarhičnem vrstnem redu v analizi ITT, so prikazani v preglednici 4. Med bolniki, ki so prejeli varfarin, je bil INR v terapevtskih mejah (2,0 do 3,0) povprečno 55 % časa (srednja vrednost 58 %; interkvartilni razmik 43 do 71). Učinek rivaroksabana se ni razlikoval od stopnje urejenosti TTR (*Time in Target INR* v mejah od 2,0 do 3,0) v enakomerno velikih kvartilih ( $p = 0,74$  za interakcije). V najvišji kvartili glede na sredino je bilo HR z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,74 (95 % IZ 0,49 do 1,12).

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

**Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti iz III. faze kliničnega preskušanja ROCKET AF**

| Preizkušana populacija                                                                              | ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo                                                                    |                                                                                                                   |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                     | Rivaroksaban<br>20 mg enkrat na dan<br>(15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic)<br>pogostnost dogodkov<br>(100 bolnikov-let) | varfarin<br>titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0)<br>pogostnost dogodkov<br>(100 bolnikov-let) | HR (95 % IZ)<br>vrednost p, test superiornosti |
| Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja                                       | 269<br>(2,12)                                                                                                                                 | 306<br>(2,42)                                                                                                     | 0,88<br>(0,74–1,03)<br>0,117                   |
| Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja in vaskularna smrt                    | 572<br>(4,51)                                                                                                                                 | 609<br>(4,81)                                                                                                     | 0,94<br>(0,84–1,05)<br>0,265                   |
| Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt | 659<br>(5,24)                                                                                                                                 | 709<br>(5,65)                                                                                                     | 0,93<br>(0,83–1,03)<br>0,158                   |
| Možganska kap                                                                                       | 253<br>(1,99)                                                                                                                                 | 281<br>(2,22)                                                                                                     | 0,90<br>(0,76–1,07)<br>0,221                   |
| Sistemska embolija izven                                                                            | 20<br>(0,16)                                                                                                                                  | 27<br>(0,21)                                                                                                      | 0,74<br>(0,42–1,32)<br>0,308                   |

|                     |               |               |                              |
|---------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| osrednjega živčevja |               |               |                              |
| Miokardni infarkt   | 130<br>(1,02) | 142<br>(1,11) | 0,91<br>(0,72–1,16)<br>0,464 |

**Preglednica 5: Izsledki glede varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja ROCKET AF**

| <b>Preizkušana populacija</b>                                            | <b>Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo<sup>a)</sup></b>                                                                                                  |                                                                                                                                     |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Odmerek zdravila</b>                                                  | <b>Rivaroksaban<br/>20 mg enkrat na dan<br/>(15 mg enkrat na dan<br/>pri bolnikih z zmerno<br/>okvaro ledvic)<br/>pogostnost dogodkov<br/>(100 bolnikov-let)</b> | <b>varfarin<br/>titriran na ciljni INR 2,5<br/>(terapevtske meje 2,0 do<br/>3,0)<br/>pogostnost dogodkov<br/>(100 bolnikov-let)</b> | <b>HR (95 % IZ)<br/>vrednost p</b> |
| Velike in klinično pomembne majhne krvavitve                             | 1.475<br>(14,91)                                                                                                                                                 | 1.449<br>(14,52)                                                                                                                    | 1,03 (0,96–1,11)<br>0,442          |
| Velike krvavitve                                                         | 395<br>(3,60)                                                                                                                                                    | 386<br>(3,45)                                                                                                                       | 1,04 (0,90–1,20)<br>0,576          |
| Smrt zaradi krvavitve*                                                   | 27<br>(0,24)                                                                                                                                                     | 55<br>(0,48)                                                                                                                        | 0,50 (0,31–0,79)<br>0,003          |
| Krvavitve v kritične organe*                                             | 91<br>(0,82)                                                                                                                                                     | 133<br>(1,18)                                                                                                                       | 0,69 (0,53–0,91)<br>0,007          |
| Intrakranialna krvavitev*                                                | 55<br>(0,49)                                                                                                                                                     | 84<br>(0,74)                                                                                                                        | 0,67 (0,47–0,93)<br>0,019          |
| Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*                                        | 305<br>(2,77)                                                                                                                                                    | 254<br>(2,26)                                                                                                                       | 1,22 (1,03–1,44)<br>0,019          |
| Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi* | 183<br>(1,65)                                                                                                                                                    | 149<br>(1,32)                                                                                                                       | 1,25 (1,01–1,55)<br>0,044          |
| Klinično pomembne majhne krvavitve                                       | 1.185<br>(11,80)                                                                                                                                                 | 1.151<br>(11,37)                                                                                                                    | 1,04 (0,96–1,13)<br>0,345          |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                                 | 208<br>(1,87)                                                                                                                                                    | 250<br>(2,21)                                                                                                                       | 0,85 (0,70–1,02)<br>0,073          |

a) populacija iz študije varnosti, med zdravljenjem

\* nominalno značilno

Poleg III. faze kliničnega preskušanja ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska (*single-arm*), postavtorizacijska, neintervencijska odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja vključno s pojavom trombemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo je bilo vključenih 6.704 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 CHADS<sub>2</sub> 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo ocene CHADS<sub>2</sub> in HAS-BLED v študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Pogostnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnikov-let. Pogostnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnikov-let in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnikov-let. Pogostnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnikov-let.

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

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 od 0,70 (95 % IZ 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,43 (95 % IZ 0,31–0,59) za intrakranialne krvavitve, 1,04 (95 % IZ 0,65–1,66) za gastrointestinalne krvavitve, 0,41 (95 % IZ 0,31–0,53) za urogenitalne krvavitve in 0,40 (95 % IZ 0,25–0,65) za druge krvavitve.

#### Bolniki z načrtovano kardioverzijo

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

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

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji (PIONEER AF-PCI), izvedeni pri 2.124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni, so primerjali varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enim režimom zdravljenja z antagonistom vitamina K. 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 15 mg enkrat na dan (10 mg enkrat na dan bolniki z očistkom kreatinina 30–49 ml/min) in zaviralec P2Y12. Skupina 2 je prejela rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (dvojno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopidoogrel 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y12] in nizek odmerek acetilsalicilne kisline) 1, 6 ali 12 mesecev, ki mu je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina 30–49 ml/min) enkrat na dan in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke antagonista vitamina K in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, ki so mu sledili prilagojeni odmerki antagonista vitamina K in nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

Primarni varnostni izid, tj. klinično pomembne krvavitve, so se pojavile pri 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3 (HR 0,59; 95 % IZ 0,47–0,76; p < 0,001, oziroma HR 0,63; 95 % IZ 0,50–0,80; p < 0,001). Sekundarni končni izid (ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki: kardiovaskularna smrt, srčni infarkt ali možganska kap) se je pojavil pri 41 (5,9 %), 36 (5,1 %), in 36 (5,2 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice.

Primarni cilj študije PIONEER AF-PCI je bila ocena varnosti. Podatki o učinkovitosti (vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov) pri tej populaciji so omejeni.

*Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE*

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana v začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE. V štiri randomizirana nadzorovana klinična preskušanja III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice) je bilo vključenih več kot 12.800 bolnikov. Dodatno je bila narejena vnaprej določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih preskušanjih je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

V kliničnem preskušanju Einstein DVT so preučevali 3.449 bolnikov z akutno GVT pri zdravljenju GVT in preprečevanju ponovne GVT in PE (bolniki, ki so imeli simptomatsko PE, so bili izključeni iz tega preskušanja). Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca. Prve 3 tedne zdravljenja akutne GVT so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

V kliničnem preskušanju Einstein PE so preučevali 4.832 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 preskušanjih, Einstein DVT in Einstein PE, so kot primerjalni režim zdravljenja uporabili kombinacijo enoksaparina, vsaj 5 dni, in antagonista 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 kliničnem preskušanju Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom. V kliničnih preskušanjih 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 smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE in smrti zaradi vseh vzrokov.

V preskušanju Einstein Choice so pri 3.396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtske 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 ali smrtne ali nesmrtna PE.

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

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

**Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein DVT**

| Preizkušana populacija                             | 3.449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo   |                                                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Odmerek in trajanje zdravljenja                    | Rivaroksaban <sup>a)</sup><br>3, 6 ali 12 mesecev<br>n = 1.731 | Enoksaparin/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ali 12 mesecev<br>n = 1.718 |
| Simptomatska ponovna VTE*                          | 36<br>(2,1 %)                                                  | 51<br>(3,0 %)                                                     |
| Simptomatska ponovna PE                            | 20<br>(1,2 %)                                                  | 18<br>(1,0 %)                                                     |
| Simptomatska ponovna GVT                           | 14<br>(0,8 %)                                                  | 28<br>(1,6 %)                                                     |
| Simptomatska PE in GVT                             | 1<br>(0,1 %)                                                   | 0                                                                 |
| Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti | 4<br>(0,2 %)                                                   | 6<br>(0,3 %)                                                      |
| Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve      | 139<br>(8,1 %)                                                 | 138<br>(8,1 %)                                                    |
| Velike krvavitve                                   | 14<br>(0,8 %)                                                  | 20<br>(1,2 %)                                                     |

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

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

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

V kliničnem preskušanju 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); HR 1,123 (0,749–1,684)). O predhodno opredeljeni čisti klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem tveganja 0,849 ((95 % IZ 0,633–1,139), nominalna vrednost p = 0,275). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri 3-, 6-, in 12-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 HR z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ 0,277–1,484).

Incidenca za primarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bila rahlo nižja v skupini, ki je prejela rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) kot v skupini, ki je prejela enoksaparin/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 tveganja 0,493 (95 % IZ 0,308–0,789).

**Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein PE**

| Preizkušana populacija          | 4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE |                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Odmerek in trajanje zdravljenja | Rivaroksaban <sup>a)</sup>              | Enoksaparin/AVK <sup>b)</sup> |

|                                                    | <b>3, 6 ali 12 mesecev<br/>n = 2.419</b> | <b>3, 6 ali 12 mesecev<br/>n = 2.413</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Simptomatska ponovna VTE*                          | 50<br>(2,1 %)                            | 44<br>(1,8 %)                            |
| Simptomatska ponovna PE                            | 23<br>(1,0 %)                            | 20<br>(0,8 %)                            |
| Simptomatska ponovna GVT                           | 18<br>(0,7 %)                            | 17<br>(0,7 %)                            |
| Simptomatska PE in GVT                             | 0                                        | 2<br>( $< 0,1$ %)                        |
| Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti | 11<br>(0,5 %)                            | 7<br>(0,3 %)                             |
| Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve      | 249<br>(10,3 %)                          | 274<br>(11,4 %)                          |
| Velike krvavitve                                   | 26<br>(1,1 %)                            | 52<br>(2,2 %)                            |

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

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

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

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

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

| <b>Preizkušana populacija</b>                      | <b>8.281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE</b>                 |                                                                           |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Odmerek in trajanje zdravljenja</b>             | <b>Rivaroksaban<sup>a)</sup><br/>3, 6 ali 12 mesecev<br/>n = 4.150</b> | <b>Enoksaparin/AVK<sup>b)</sup><br/>3, 6 ali 12 mesecev<br/>n = 4.131</b> |
| Simptomatska ponovna VTE*                          | 86<br>(2,1 %)                                                          | 95<br>(2,3 %)                                                             |
| Simptomatska ponovna PE                            | 43<br>(1,0 %)                                                          | 38<br>(0,9 %)                                                             |
| Simptomatska ponovna GVT                           | 32<br>(0,8 %)                                                          | 45<br>(1,1 %)                                                             |
| Simptomatska PE in GVT                             | 1<br>( $< 0,1$ %)                                                      | 2<br>( $< 0,1$ %)                                                         |
| Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti | 15<br>(0,4 %)                                                          | 13<br>(0,3 %)                                                             |
| Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve      | 388<br>(9,4 %)                                                         | 412<br>(10,0 %)                                                           |
| Velike krvavitve                                   | 40<br>(1,0 %)                                                          | 72<br>(1,7 %)                                                             |

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

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

\*  $p < 0,0001$  (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno HR 1,75); HR 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 tveganja 0,771 ((95 % IZ 0,614–0,967), nominalna vrednost  $p = 0,0244$ ).

V kliničnem preskušanju 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 neznatno 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 učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Extension**

| Preizkušana populacija                             | 1.197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske tromboembolije |                                        |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Odmerek in trajanje zdravljenja                    | Rivaroksaban <sup>a)</sup><br>6 ali 12 mesecev<br>n = 602                                  | placebo<br>6 ali 12 mesecev<br>n = 594 |
| Simptomatska ponovna VTE*                          | 8<br>(1,3 %)                                                                               | 42<br>(7,1 %)                          |
| Simptomatska ponovna PE                            | 2<br>(0,3 %)                                                                               | 13<br>(2,2 %)                          |
| Simptomatska ponovna GVT                           | 5<br>(0,8 %)                                                                               | 31<br>(5,2 %)                          |
| Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti | 1<br>(0,2 %)                                                                               | 1<br>(0,2 %)                           |
| Velike krvavitve                                   | 4<br>(0,7 %)                                                                               | 0<br>(0,0 %)                           |
| Klinično pomembne majhne krvavitve                 | 32<br>(5,4 %)                                                                              | 7<br>(1,2 %)                           |

a) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan

\* p < 0,0001 (superiornost); HR 0,185 (0,087–0,393)

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

**Preglednica 10: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Choice**

| Preizkušana populacija                               | 3.396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske tromboembolije |                                               |                                                           |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Odmerek                                              | Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan<br>n = 1.107                               | Rivaroksaban 10 mg enkrat na dan<br>n = 1.127 | acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan<br>n = 1.131 |
| Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon] | 349 [189–362] dni                                                           | 353 [190–362] dni                             | 350 [186–362] dni                                         |
| Simptomatska ponovna VTE                             | 17<br>(1,5 %)*                                                              | 13<br>(1,2 %)**                               | 50<br>(4,4 %)                                             |
| Simptomatska ponovna PE                              | 6<br>(0,5 %)                                                                | 6<br>(0,5 %)                                  | 19<br>(1,7 %)                                             |
| Simptomatska ponovna GVT                             | 9<br>(0,8 %)                                                                | 8<br>(0,7 %)                                  | 30<br>(2,7 %)                                             |

|                                                                                                             |                            |                             |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti                                                          | 2<br>(0,2 %)               | 0<br>(0,0 %)                | 2<br>(0,2 %)  |
| Simptomatska ponovna VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja | 19<br>(1,7 %)              | 18<br>(1,6 %)               | 56<br>(5,0 %) |
| Velike krvavitve                                                                                            | 6<br>(0,5 %)               | 5<br>(0,4 %)                | 3<br>(0,3 %)  |
| Klinično pomembne majhne krvavitve                                                                          | 30<br>(2,7)                | 22<br>(2,0)                 | 20<br>(1,8)   |
| Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)                                       | 23<br>(2,1 %) <sup>+</sup> | 17<br>(1,5 %) <sup>++</sup> | 53<br>(4,7 %) |

\*  $p < 0,001$  (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; HR 0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; HR 0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; HR 0,44 (0,27–0,71),  $p = 0,0009$  (nominalno)

++ Rivaroksaban 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; HR 0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominalno)

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 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 ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno HR 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). Najpogostejše opažena indeksna tromboza pri otrocih, starih od 12 do < 18 let, je bila ne-CVC-VTE pri 211 (76,4 %); pri otrocih, starih od 6 do < 12 let je bila CVST pri 48 (47,5 %), pri otrocih, starih od 2 do < 6 let je bila CVST pri 35 (50,7 %), in pri otrocih, starih < 2 leti, je bila CVC-VTE pri 37 (68,5 %). V skupini, ki je prejela rivaroksaban, ni bilo otroka < 6 mesecev s CVST. 22 bolnikov s CVST je imelo okužbo osrednjega živčevja (13 bolnikov v skupini, ki je prejela rivaroksaban in 9 bolnikov v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo).

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

Bolniki so prejeli začetno zdravljenje s terapevtskimi odmerki nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularnega heparina ali fondaparinuksa, ki je trajalo vsaj 5 dni, in so bili naključno razporejeni v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela na telesno maso prilagojene odmerke rivaroksabana ali skupino s primerjalnim zdravilom (heparini, 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 izid varnosti je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve (CRNMB, *clinically relevant non-major bleeding*). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izsledki glede učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

Ponovne VTE so se v skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban, pojavile pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 5 od 165 bolnikov. O dogodku, ki so ga sestavljale velike krvavitve in CRNMB, so poročali pri 10 od 329 bolnikov (3 %), zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 3 od 162 bolnikov (1,9 %), zdravljenih s primerjalnim zdravilom. O 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 podobni med starostnimi skupinami. Katero koli nujno zdravljenje krvavitev je bilo potrebno pri 119 otrocih (36,2 %) v skupini, ki je prejela rivaroksaban, in pri 15 otrocih (27,8 %) v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo.

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

| <b>Dogodek</b>                             | <b>rivaroksaban<br/>N = 335*</b> | <b>primerjalno<br/>zdravilo<br/>N = 165*</b> |
|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Ponovna VTE (primarni opazovani dogodek za | 4                                | 5                                            |

|                                                                                                                 |                                           |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| učinkovitost)                                                                                                   | (1,2 %, 95-% IZ<br>0,4 %–3,0 %)           | (3,0 %, 95-% IZ<br>1,2 %–6,6 %)          |
| Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje pri ponovnem slikanju                  | 5<br>(1,5 %, 95-% IZ<br>0,6 %–3,4 %)      | 6<br>(3,6 %, 95-% IZ<br>1,6 %–7,6 %)     |
| Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + asimptomatsko poslabšanje + brez spremembe pri ponovnem slikanju | 21<br>(6,3 %, 95-% IZ<br>4,0 %–9,2 %)     | 19<br>(11,5 %, 95-% IZ<br>7,3 %–17,4 %)  |
| Normalizacija pri ponovnem slikanju                                                                             | 128<br>(38,2 %, 95-% IZ<br>33,0 %–43,5 %) | 43<br>(26,1 %, 95-% IZ<br>19,8 %–33,0 %) |
| Sestavljen dogodek: simptomatska ponovna VTE + velika krvavitev (čista klinična korist)                         | 4<br>(1,2 %, 95-% IZ<br>0,4 %–3,0 %)      | 7<br>(4,2 %, 95-% IZ<br>2,0 %–8,4 %)     |
| Smrtna ali nesmrtna pljučna embolija                                                                            | 1<br>(0,3 %, 95-% IZ<br>0,0 %–1,6 %)      | 1<br>(0,6 %, 95-% IZ<br>0,0 %–3,1 %)     |

\* FAS = polni nabor podatkov za analizo (ang. *full analysis set*), vsi randomizirani otroci

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

|                                                                                      | <b>rivaroksaban<br/>N = 329*</b>      | <b>primerjalno<br/>zdravilo<br/>N = 162*</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| Sestavljen dogodek: velika krvavitev + CRNMB (primarni opazovani dogodek za varnost) | 10<br>(3,0 %, 95-% IZ<br>1,6 %–5,5 %) | 3<br>(1,9 %, 95-% IZ<br>0,5 %–5,3 %)         |
| Velika krvavitev                                                                     | 0<br>(0,0 %, 95-% IZ<br>0,0 %–1,1 %)  | 2<br>(1,2 %, 95-% IZ<br>0,2 %–4,3 %)         |
| Krvavitev, ki jo je treba nujno zdraviti                                             | 119 (36,2 %)                          | 45 (27,8 %)                                  |

\* SAF = nabor podatkov za analizo varnosti (ang. *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 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 kardioproteinu 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 skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih pri odraslih.

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

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

Zaradi zmanjšane stopnje absorpcije je bila ugotovljena biološka uporabnost 66 % za 20 mg tableto na tešče. Pri jemanju 20 mg tablet rivaroksabana skupaj s hrano so opazili povečanje povprečne AUC za 39 % v primerjavi z jemanjem na tešče, kar kaže na skoraj popolno absorpcijo in visoko biološko uporabnost. Rivaroksaban 15 mg oziroma 20 mg je treba jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika rivaroksabana na tešče je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri rivaroksabanu 10 mg, 15 mg oziroma 20 mg pokazala sorazmernost z odmerkom. Pri večjih odmerkih rivaroksabana je absorpcija odvisna od raztapljanja. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost absorpcije zmanjšujeta.

Variabilnost farmakokinetike rivaroksabana je zmerna; interindividualna variabilnost (koeficient variacije %) je od 30 % do 40 %.

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

Biološka uporabnost (AUC in  $C_{\max}$ ) 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. 15 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 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 0 do < 18 let) po peroralni uporabi rivaroksabana, je odvisna od telesne mase in jo je mogoče opisati z alometrično funkcijo, pri čemer je povprečje 113 l za osebe s telesno maso 82,8 kg.

### Biotransformacija in izločanje

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

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

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

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

### *Pediatrična populacija*

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

### Posebne skupine bolnikov

#### *Spol*

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

#### *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 treba prilagajati.

#### *Skupine glede na telesno maso*

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

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

#### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

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

#### *Okvara jeter*

Pri odraslih bolnikih z jetrno cirozo in blago okvaro jeter (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 z jetrno cirozo in zmerno okvaro jeter (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 2,6-krat. Pri teh bolnikih je bilo izločanje rivaroksabana skozi ledvice zmanjšano, podobno kot pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic.

Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

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

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

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

#### *Okvara ledvic*

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

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

Uporaba se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Rivaroksaban je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očistkom kreatinina med 15–29 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

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

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

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

| Časovni intervali |     |                     |    |                     |   |                |  |  |
|-------------------|-----|---------------------|----|---------------------|---|----------------|--|--|
| enkrat na dan     | n   | 12 -< 18 let        | n  | 6 -< 12 let         |   |                |  |  |
| 2,5-4h kasneje    | 171 | 241,5<br>(105-484)  | 24 | 229,7<br>(91,5-777) |   |                |  |  |
| 20-24h kasneje    | 151 | 20,6<br>(5,69-66,5) | 24 | 15,9<br>(3,42-45,5) |   |                |  |  |
| dvakrat na dan    | n   | 6 -< 12 let         | n  | 2 -< 6 let          | n | 0,5 -< 2 years |  |  |
| 2,5-4h kasneje    | 36  | 145,4<br>(46,0-343) | 38 | 171,8<br>(70,7-438) | 2 | n.i.           |  |  |

|                       |          |                      |          |                                 |          |                        |          |                                   |
|-----------------------|----------|----------------------|----------|---------------------------------|----------|------------------------|----------|-----------------------------------|
| 10-16h kasneje        | 33       | 26,0<br>(7,99-94,9)  | 37       | 22,2<br>(0,25-127)              | 3        | 10,7<br>(n.i.-n.i.)    |          |                                   |
| <b>trikrat na dan</b> | <b>n</b> | <b>2 -&lt; 6 let</b> | <b>n</b> | <b>od rojstva do &lt; 2 let</b> | <b>n</b> | <b>0,5 -&lt; 2 let</b> | <b>n</b> | <b>od rojstva do &lt; 0,5 let</b> |
| 0,5-3h kasneje        | 5        | 164,7<br>(108-283)   | 25       | 111,2<br>(22,9-320)             | 13       | 114,3<br>(22,9-346)    | 12       | 108,0<br>(19,2-320)               |
| 7-8h kasneje          | 5        | 33,2<br>(18,7-99,7)  | 23       | 18,7<br>(10,1-36,5)             | 12       | 21,4<br>(10,5-65,6)    | 11       | 16,1<br>(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 posameznimi farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenjevali po uporabi več odmerkov (5–30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisana z modelom  $E_{max}$ . Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki analiz PK/PD iz kliničnih preskušanj II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah.

#### Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol

mikrokristalna celuloza

makrogol  
poloksamer  
natrijev lavrilsulfat  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
natrijev stearilfumarat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
makrogol  
titanov dioksid (E171)  
rdeči 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**

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC prozorna folija//Al folija): 10, 15, 30, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (PVC/PVDC/PVC prozorna folija //Al folija): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC prozorna folija //Al folija), koledarsko pakiranje: 14, 28, 42, 56, 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Vsakemu pakiranju je priložena opozorilna kartica za bolnika.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

#### 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 nameščenost v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po dajanju zdrobljene 15-mg ali 20-mg tablete rivaroksabana je potrebna še enteralna prehrana.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/20/02709/049–064

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

Datum prve odobritve: 5. 5. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 4. 2025

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 9. 2024