

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## 1. IME ZDRAVILA

Xerdoxo 2,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo rjavkasto rumene do rjavkasto rumene, okrogle, rahlo obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 2.5 na eni strani tablete.

Velikost: premer približno 6,5 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2,5 mg dvakrat na dan.

- *Akutni koronarni sindrom*

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

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

Zdravljenje z zdravilom Xerdoxo je treba začeti, takoj ko je mogoče po stabilizaciji AKS (vključno s postopkom revaskularizacije); najprej 24 ur po sprejemu v bolnišnico in nato takrat, ko se parenteralno antikoagulacijsko zdravilo običajno ukine.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

- Koronarna bolezen/simptomatska periferna arterijska bolezen

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

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

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

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

*Sočasna uporaba z antiagregacijskimi zdravili*

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

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

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

*Izpuščeni odmerki*

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

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

Vrednosti mednarodnega umerjenega razmerja (INR – *International Normalized Ratio*) so pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z antagonistom vitamina K na zdravljenje z zdravilom Xerdoxo, lahko 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 antagonist vitamina K, je treba zdravilo Xerdoxo in antagonist vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti INR  $\geq 2,0$ . Prva dva dni po uvedbi antagonist vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonist vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonist 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).

*Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Xerdoxo*

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

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

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Omejeni klinični podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min) kažejo, da je koncentracija rivaroksabana v plazmi pomembno povečana. Zato je treba zdravilo 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).

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

##### *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).

##### *Starejša populacija*

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

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

##### *Telesna masa*

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

##### *Spol*

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost rivaroksabana 2,5 mg tablete pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo, zato se uporaba zdravila Xerdoxo 2,5 mg tablete pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

#### Način uporabe

Zdravilo Xerdoxo je namenjeno za peroralno uporabo.

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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).

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

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

Bolezen jeter, povezana z motnjami koagulacije in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z 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

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

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

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

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

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

##### Tveganje za krvavitve

Kot pri uporabi drugih antikoagulantov, je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo 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).

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Zato je treba pri bolnikih, kjer obstaja večje tveganje za krvavitve, pretehtati uporabo zdravila Xerdoxo v kombinaciji z dvojnimi antiagregacijskimi zdravljenjem glede na koristi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov. Poleg tega je treba te bolnike po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov krvavitev in anemije (glejte poglavje 4.8). Če se vrednost hemoglobina ali krvni tlak brez jasnega vzroka znižata, je treba pomisliti na možnost krvavitve in iskati njen izvor.

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

#### Okvara ledvic

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

#### Interakcije z drugimi zdravili

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), 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).

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

#### Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

Tako kot pri drugih antitrombotikih se 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),

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

- okvare žil na mrežnici,
- bronhiektazije ali v anamnezi krvavitve v pljučih.

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

- so stari  $\geq 75$  let in sočasno prejemajo samo acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino in klopidogetrel oz. tiklopidin. Za posameznega bolnika je treba redno ocenjevati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja.
- imajo nižjo telesno maso ( $< 60$  kg), če sočasno prejemajo samo acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino in klopidogetrel oz. tiklopidin.
- Bolniki s KB s hudim simptomatskim popuščanjem srca. Podatki iz študij kažejo, da je za te bolnike zdravljenje z rivaroksabanom lahko manj koristno (glejte poglavje 5.1).

#### Bolniki z rakom

Pri bolnikih z maligno boleznijo lahko hkrati obstaja večje tveganje za krvavitve in trombozo. Za vsakega posameznika 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 zdravila Xerdoxo zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenje z zdravilom Xerdoxo 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 antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

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

##### Bolniki z akutnim koronarnim sindromom

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

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

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

#### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri bolnikih, ki za preprečevanje tromboemboličnih zapletov prejema antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omedlelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevroaksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejema antikoagulacijska zdravila oz. naj bi prejeli antikoagulacijsko zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo rivaroksabana 2,5 mg in antiagregacijskimi zdravili pri teh stanjih ni. Z uporabo zaviralcev agregacije trombocitov je treba prenehati v skladu s priporočili proizvajalca v navodilih za uporabo.

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

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

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

Če postopka ni mogoče odložiti, je treba pretehtati povečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravilo Xerdox ponovno uvesti takoj, ko je mogoče, glede na klinično sliko in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

#### Starejša populacija

S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### Dermatološke reakcije

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

#### 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, itraconazol, vorikonazol in posakonazol, ali zaviralci

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

proteaz HIV, se uporaba zdravila Xerdoxo 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



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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. Četrty dan po zadnjem odmerku varfarina so vsi izvidi (vključno s PČ, aPTČ, zaviranjem aktivnosti faktorja Xa in ETP (*Endogenous Thrombin Potential*)) kazali samo še učinke rivaroksabana.

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

#### Induktorji CYP3A4

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

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

#### Druga sočasno uporabljena zdravila

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4. Klinično pomembnih interakcij s hrano niso opazili (glejte poglavje 4.2).

#### Laboratorijske vrednosti

Rivaroksaban vpliva na teste strjevanja krvi (npr. 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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

Skupno je bilo rivaroksabanu izpostavljenih 69.608 odraslih bolnikov v devetnajstih študijah III. faze in 488 pediatričnih bolnikov v dveh študijah II. faze in dveh študijah III. faze.

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

| Indikacija   | Število bolnikov* | Skupni dnevni odmerki   | Najdaljši čas zdravljenja |
|--|-------------------|---|---------------------------|
| Preprečevanje venske tromboze (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena  | 6.097             | 10 mg   | 39 dni                    |
| Preprečevanje venske tromboze 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 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja | 329               | na telesno maso prilagojeni odmerki za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan | 12 mesecev                |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo  | 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 klopidogrela 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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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                           |
| Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja | 39,5 % bolnikov                       | 4,6 % bolnikov                           |
| Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo  | 28 na 100 bolnikov-let                | 2,5 na 100 bolnikov-let                  |
| Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS   | 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.

# iz študije VOYAGER PAD.

Seznam neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

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

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

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

| Pogosti                                     | Občasni                                      | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|---|--|-------|------------|--------------------|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |  |       |            |                    |
| anemija (tudi ustrezni)                     | trombocitoza (vključno s povečanim številom) |       |            |                    |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

|   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| laboratorijski parametri)   | 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 alkalne fosfataze v krvi <sup>A</sup> , povečane vrednosti GGT <sup>A</sup> | zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo) |   |  |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>   |   |   |   |  |
| pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip,   | urtikarija  |   | Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna         |  |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

|  |  |   |                          |   |
|--|--|---|--------------------------|---|
| ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju   |  |   | 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 prikrito ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki,

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjenega vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjenega 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 antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

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

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

#### Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana je približno 5 do 13 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor 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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 bolnikih, 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 antikoagulačijski učinek rivaroksabana. Pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe sistemskega hemostatika 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 Neoplastinom, ne pa za druge reagente, 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 antikoagulačijskih zdravil.

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke posameznih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorski PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorski PCC (faktorji II, VII, IX in X) na spremembo farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih ( $n = 22$ ). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (Neoplastin) za približno 1,0 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).

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Akutni koronarni sindrom

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju kardiovaskularne (KV) smrti, miokardnega infarkta (MI) ali možganske kapi pri bolnikih z nedavnim AKS (miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST [STEMI], miokardnega infarkta brez elevacije spojnice ST [NSTEMI] ali nestabilno angino pectoris). V ključni dvojno slepi

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

študiji ATLAS ACS 2 TIMI 51 so 15.526 bolnikov naključno razdelili po shemi 1 : 1 : 1 v eno od treh skupin zdravljenja: zdravljenje z rivaroksabanom 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, 5 mg peroralno dvakrat na dan ali skupino, ki je prejela placebo dvakrat na dan sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in tienopiridinom (klopidogrelom ali tiklopidinom). Bolniki z AKS, mlajši od 55 let, so morali imeti sladkorno bolezen ali pa so preboleli miokardni infarkt. Mediana trajanja zdravljenja je bila 13 mesecev in skupno je zdravljenje trajalo skoraj 3 leta. 93,2 % bolnikov je sočasno prejelo acetilsalicilno kislino in tienopiridin in 6,8 % bolnikov samo acetilsalicilno kislino. Med bolniki, ki so prejeli dvojno antiagregacijsko zdravljenje, jih je 98,8 % prejelo klopidogrel, 0,9 % tiklopidin in 0,3 % prasugrel. Bolniki so prvi odmerek rivaroksabana prejeli vsaj po 24 urah in do 7. dne (povprečje 4,7 dni) po sprejemu v bolnišnico, vendar takoj, ko je bilo mogoče po stabilizaciji AKS, vključno s postopkom revaskularizacije in ko se parenteralno antiagregacijsko zdravljenje običajno ukine.

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

V primerjavi s placebom je rivaroksaban pomembno zmanjšal primarni sestavljen opazovani izid (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap). Korist zdravljenja se je pokazala z zmanjšanjem števila kardiovaskularnih smrti in miokardnih infarktov. Učinek se je pojavil kmalu in je bil konstanten v celotnem obdobju zdravljenja (glejte preglednico 4 in sliko 1). Tudi prvi sekundarni opazovani izid (smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) se je pomembno zmanjšal. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno značilno zmanjšanje incidence tromboze žilne opornice v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Incidenca glavnega varnostnega izida (velika krvavitev po TIMI, ki ni v povezavi z operacijo aortokoronarnih obvodov (CABG – *Coronary Artery Bypass Graft*)) je bila višja pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 6). Vendar pa je bila incidenca posameznih komponent sestavljenega opazovanega dogodka med rivaroksabanom in placebom uravnotežena: krvavitev s smrtnim izidom, hipotenzija, ki jo je bilo treba zdraviti z intravenskimi inotropnimi učinkovinami in kirurški poseg zaradi trajajoče krvavitve.

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

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

#### Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti v kliničnem preskušanju III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Preizkušana populacija  | Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>                    |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Odmerek zdravila  | Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrat na dan, n = 5.114<br>n (%)                           | placebo<br>n = 5,113<br>n (%) |
|   | razmerje tveganja (HR) (95 % interval<br>zaupanja (IZ)) vrednost p <sup>b)</sup> |                               |
| Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap    | 313 (6,1 %)<br>0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*                                      | 376<br>(7,4 %)                |
| Smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*                                      | 386<br>(7,5 %)                |
| Kardiovaskularna smrt   | 94 (1,8 %)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**                                      | 143<br>(2,8 %)                |



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

|                          |  |                |
|--------------------------|--|----------------|
| Smrt zaradi vseh vzrokov | 103 (2,0 %)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153<br>(3,0 %) |
| Miokardni infarkt        | 205 (4,0 %)<br>0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270   | 229<br>(4,5 %) |
| Možganska kap            | 46 (0,9 %)<br>1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562    | 41 (0,8 %)     |
| Tromboza žilne opornice  | 61 (1,2 %)<br>0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**  | 87 (1,7 %)     |

a) modificirana analiza z namenom zdravljenja (skupna analiza z namenom zdravljenja tromboze žilne opornice)

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

\* statistično boljše

\*\* nominalno značilno

### Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti v kliničnem preskušanju III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51 pri bolnikih po perkutanem koronarnem posegu

| Preizkušana populacija                                     | Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom po perkutanem koronarnem posegu <sup>a)</sup>       |                               |
|--|---|-------------------------------|
| Odmerek zdravila   | Rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan,<br>n = 3.114<br>n (%)<br>HR (95 % IZ) vrednost p <sup>b)</sup> | placebo<br>n = 3.096<br>n (%) |
| Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap | 153 (4,9 %)<br>0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572  | 165<br>(5,3 %)                |
| Kardiovaskularna smrt                                      | 24 (0,8 %)<br>0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**   | 45 (1,5 %)                    |
| Smrt zaradi vseh vzrokov                                   | 31 (1,0 %)<br>0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053   | 49 (1,6 %)                    |
| Miokardni infarkt  | 115 (3,7 %)<br>1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829  | 113<br>(3,6 %)                |
| Možganska kap  | 27 (0,9 %)<br>1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360   | 21 (0,7 %)                    |
| Tromboza žilne opornice                                    | 47 (1,5 %)<br>0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**   | 71 (2,3 %)                    |

a) modificirana analiza z namenom zdravljenja (skupna analiza z namenom zdravljenja tromboze žilne opornice)

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

\*\* nominalno značilno

### Preglednica 6: Izsledki glede varnosti v kliničnem preskušanju III. faze ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Preizkušana populacija   | Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom <sup>a)</sup>                                       |                               |
|--|---|-------------------------------|
| Odmerek zdravila   | Rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan,<br>n = 5.115<br>n (%)<br>HR (95 % IZ) vrednost p <sup>b)</sup> | placebo<br>n = 5.125<br>n (%) |
| Velika krvavitev, ki ni povezana s CABG TIMI                                       | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*  | 19 (0,4 %)                    |
| Krvavitev s smrtnim izidom   | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450  | 9 (0,2 %)                     |
| Simptomatska intrakranialna krvavitev  | 14 (0,3 %)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037   | 5 (0,1 %)                     |
| Hipotenzija, ki jo je bilo treba zdraviti z intravenskimi inotropnimi učinkovinami | 3 (0,1 %)   | 3 (0,1 %)                     |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

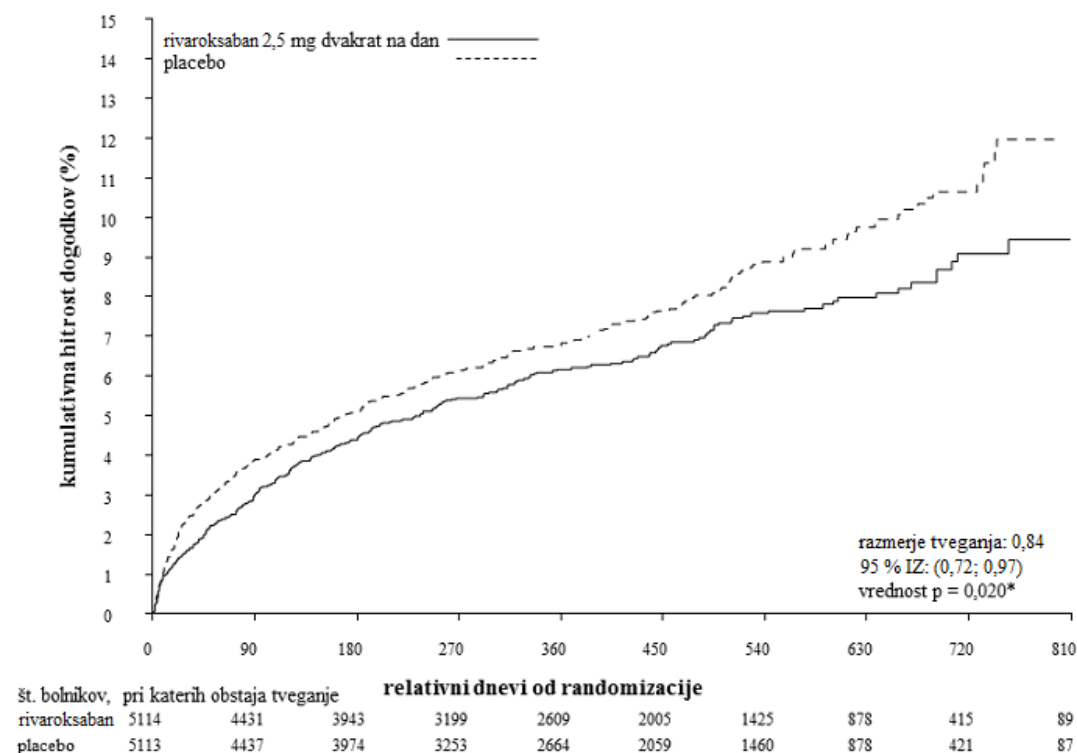
|   |            |           |
|---|------------|-----------|
| Kirurški poseg zaradi obstoječe krvavitve       | 7 (0,1 %)  | 9 (0,2 %) |
| Transfuzija 4 ali več enot krvi v obdobju 48 ur | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

a) populacija iz študije varnosti, med zdravljenjem

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

\* nominalno značilno

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



#### Koronarna bolezen/periferna arterijska bolezen

Študija III. faze COMPASS (27.395 bolnikov, 78,0 % moških, 22,0 % žensk) je dokazala učinkovitost in varnost rivaroksabana pri preprečevanju dogodkov sestavljenih iz kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi pri bolnikih s KB ali simptomatsko PAB in visokim tveganjem za ishemične dogodke. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 23 mesecev, največ pa 3,9 let.

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

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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

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

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

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

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

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

**Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti v kliničnem preskušanju III. faze COMPASS**

| Preizkušana populacija                                     | Bolniki s KB/PAB <sup>a)</sup>  |        |  |        |                   |                          |
|--|---|--------|--|--------|-------------------|--------------------------|
|  | Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan n = 9.152 |        | acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n = 9.126 |        | HR (95 % IZ)      | vrednost p <sup>b)</sup> |
| Odmerek zdravila   | bolniki z dogodki   | % KM   | bolniki z dogodki                                      | % KM   |                   |                          |
| Možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt | 379 (4,1 %)   | 5,20 % | 496 (5,4 %)  | 7,17 % | 0,76 (0,66; 0,86) | p = 0,00004*             |
| - Možganska kap  | 83 (0,9 %)  | 1,17 % | 142 (1,6 %)  | 2,23 % | 0,58 (0,44; 0,76) | p = 0,00006              |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

|                           |             |        |             |        |                      |             |
|---------------------------|-------------|--------|-------------|--------|----------------------|-------------|
| - Miokardni infarkt       | 178 (1,9 %) | 2,46 % | 205 (2,2 %) | 2,94 % | 0,86<br>(0,70; 1,05) | p = 0,14458 |
| - Kardiovaskularna smrt   | 160 (1,7 %) | 2,19 % | 203 (2,2 %) | 2,88 % | 0,78<br>(0,64; 0,96) | p = 0,02053 |
| Smrt zaradi vseh vzrokov  | 313 (3,4 %) | 4,50 % | 378 (4,1 %) | 5,57 % | 0,82<br>(0,71; 0,96) |             |
| Akutna ishemijska udarila | 22 (0,2 %)  | 0,27 % | 40 (0,4 %)  | 0,60 % | 0,55<br>(0,32; 0,92) |             |

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

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

\* Zmanjšanje primarnega izida učinkovitosti je bilo statistično boljše.

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

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

| Preizkušana populacija  | Bolniki s KB/PAB <sup>a)</sup>   |   |                                       |
|---|--|---|---------------------------------------|
| Odmerek zdravila  | Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan<br>n = 9.152<br>n (% kumulativnega tveganja) | acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan<br>n = 9.126<br>n (% kumulativnega tveganja) | HR (95 % IZ) vrednost p <sup>b)</sup> |
| Velike krvavitve po prirejenih merilih združenja ISTH   | 288 (3,9 %)  | 170 (2,5 %)   | 1,70 (1,40; 2,05)<br>p < 0,00001      |
| - Krvavitev s smrtnim izidom  | 15 (0,2 %)   | 10 (0,2 %)  | 1,49 (0,67; 3,33)<br>p = 0,32164      |
| - Simptomatska krvavitev v kritični organ (brez smrtnega izida)   | 63 (0,9 %)   | 49 (0,7 %)  | 1,28 (0,88; 1,86)<br>p = 0,19679      |
| - Krvavitev na mestu kirurškega posega, ki zahteva ponovni kirurški poseg (brez smrtnega izida, ne v kritični organ)                  | 10 (0,1 %)   | 8 (0,1 %)   | 1,24 (0,49; 3,14)<br>p = 0,65119      |
| - Krvavitev, zaradi katere je potrebna hospitalizacija (brez smrtnega izida, ne v kritični organ, ponovni kirurški poseg ni potreben) | 208 (2,9 %)  | 109 (1,6 %)   | 1,91 (1,51; 2,41)<br>p < 0,00001      |
| - Prenočitev  | 172 (2,3 %)  | 90 (1,3 %)  | 1,91 (1,48; 2,46)<br>p < 0,00001      |
| - Brez prenočitve   | 36 (0,5 %)   | 21 (0,3 %)  | 1,70 (0,99; 2,92)<br>p = 0,04983      |
| Velika krvavitev v prebavilih   | 140 (2,0 %)  | 65 (1,1 %)  | 2,15 (1,60; 2,89)<br>p < 0,00001      |
| Velika intrakranialna krvavitev   | 28 (0,4 %)   | 24 (0,3 %)  | 1,16 (0,67; 2,00)<br>p = 0,59858      |

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

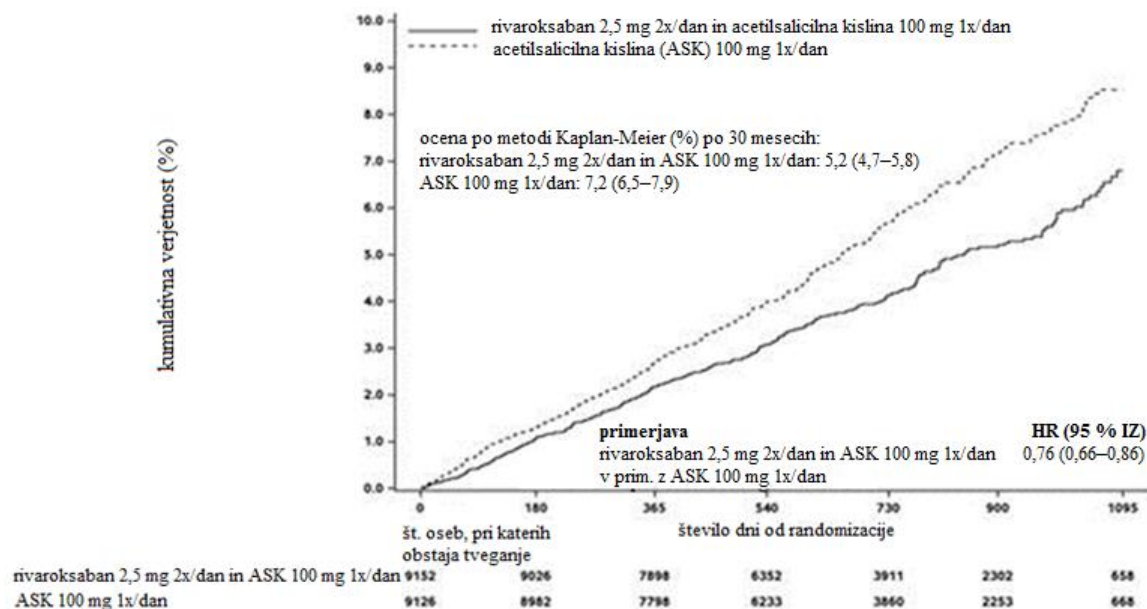
b) v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline; p-vrednost Log-Rank

kumulativno tveganje (ocena po metodi Kaplan-Meier) po 30 mesecih

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

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



IZ: interval zaupanja

Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB  
 V ključnem dvojno slepem preskušanju **VOYAGER PAD III**. faze so 6.564 bolnikov po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini (kirurški ali endovaskularni poseg, vključno s hibridnimi tehnikami) zaradi simptomatske PAB naključno razdelili v eno od dveh skupin za antitrombotično zdravljenje, in sicer v skupino z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan oz. v skupino z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, po shemi 1 : 1. Bolniki so lahko dodatno prejeli standardni odmerek klopidozola enkrat na dan do 6 mesecev. Cilj študije je bil dokazati učinkovitost in varnost rivaroksabana v kombinaciji z acetilsalicilno kislino za preprečevanje miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin ali večje amputacije zaradi žilnega vzroka pri bolnikih po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnjih okončinah zaradi simptomatske PAB. Vključeni so bili bolniki, stari  $\geq 50$  let, z dokumentirano zmerno do hudo simptomatsko aterosklerotično PAB spodnjih okončin, dokazano tako klinično (tj. funkcionalne omejitve) kot tudi anatomsko (tj. slikovni dokazi PAB distalno od zunanje iliakalne arterije) in hemodinamsko (gleženjsko-brahialni indeks [ABI, anke-brachial-index]  $\leq 0,80$  ali prstnobrahialni indeks [TBI, toe-brachial-index]  $\leq 0,60$  za bolnike brez predhodne anamneze revaskularizacije okončin ali ABI  $\leq 0,85$  ali TBI  $\leq 0,65$  za bolnike s predhodno anamnezo revaskularizacije okončin). Bolniki, ki potrebujejo dvojno antiagregacijsko zdravljenje več kot 6 mesecev ali katero koli dodatno antiagregacijsko zdravljenje, razen acetilsalicilne kisline in klopidozola, ali peroralno antikoagulantno zdravljenje, pa tudi bolniki z anamnezo intrakranialne krvavitve, možganske kapi ali TIA ter bolniki z eGFR  $< 15$  ml/min so bili izključeni. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 24 mesecev, najdlje pa 4,1 leta. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 67 let, 17 % bolnikov pa je bilo starih  $> 75$  let. Mediani čas od indeksnega revaskularizacijskega posega do začetka zdravljenja v študiji je bil v celotni populaciji 5 dni (6 dni po kirurški in 4 dni po endovaskularni revaskularizaciji, vključno s hibridnimi tehnikami). Skupno je 53,0 % bolnikov prejelo kratkotrajno osnovno zdravljenje s klopidozolem z medianim časom zdravljenja 31 dni. V skladu s protokolom študije je bilo zdravljenje

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

mogoče začeti čim prej, vendar najpozneje 10 dni po uspešnem ustreznem revaskularizacijskem posegu in po vzpostavitvi hemostaze. Rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan je bil v primerjavi s samo acetilsalicilno kislino superioren pri zmanjševanju pojavnosti primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega iz miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin in večje amputacije zaradi žilnega vzroka (glejte preglednico 9). Pojavnost primarnega varnostnega opazovanega dogodka večjih krvavitev po merilih TIMI se je povečala pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom in acetilsalicilno kislino, brez povečanja števila smrtnih ali intrakranialnih krvavitev (glejte preglednico 10). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili testirani v vnaprej določenem, hierarhičnem vrstnem redu (glejte preglednico 9).

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

| Preizkušana populacija  | Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB <sup>a)</sup>   |   |  |
|---|---|---|--|
| Odmerek zdravila  | 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan v kombinaciji s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan, N=3.286<br>n (% kumulativnega tveganja) <sup>c)</sup> | 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan<br>N=3.278<br>n (% kumulativnega tveganja) <sup>c)</sup> | razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) <sup>d)</sup> |
| <b>Primarni izid učinkovitosti <sup>b)</sup></b>  | <b>508 (15,5%)</b>  | <b>584 (17,8%)</b>  | <b>0,85 (0,76;0,96)<br/>p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>              |
| - MI  | 131 (4,0%)  | 148 (4,5%)  | 0,88 (0,70;1,12)   |
| - Ishemična možganska kap   | 71 (2,2%)   | 82 (2,5%)   | 0,87 (0,63;1,19)   |
| - Kardiovaskularna smrt   | 199 (6,1%)  | 174 (5,3%)  | 1,14 (0,93;1,40)   |
| - Akutna ishemija okončine <sup>d)</sup>  | 155 (4,7%)  | 227 (6,9%)  | 0,67 (0,55;0,82)   |
| - Večja amputacija zaradi žilnega vzroka  | 103 (3,1%)  | 115 (3,5%)  | 0,89 (0,68;1,16)   |
| <b>Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>   |   |   |  |
| Nenačrtovana revaskularizacija indeksne okončine zaradi ponavljajoče se ishemije okončine                   | 584 (17,8%)   | 655 (20,0%)   | 0,88 (0,79;0,99)<br>p = 0,0140 <sup>e)*</sup>                      |
| Hospitalizacija zaradi koronarnega ali perifernega vzroka (katera koli spodnja okončina) trombotične narave | 262 (8,0%)  | 356 (10,9%)   | 0,72 (0,62;0,85)<br>p < 0,0001 <sup>e)*</sup>                      |
| Smrt zaradi vseh vzrokov  | 321 (9,8%)  | 297 (9,1%)  | 1,08 (0,92;1,27)   |
| VTE   | 25 (0,8%)   | 41 (1,3%)   | 0,61 (0,37;1,00)   |

<sup>a)</sup> analizni nabor z namenom zdravljenja, primarne analize; ocena glede na ICAC

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

<sup>c)</sup> upošteva se le prvi pojav analiziranega opazovanega dogodka v okviru obsega podatkov pri preizkušancu

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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

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

\* Zmanjšanje pojavnosti opazovanega dogodka učinkovitosti je bilo statistično superiorno.

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

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

| Preizkušana populacija  | Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB <sup>a)</sup>  |   |  |
|---|--|---|--|
| Odmerek zdravila  | 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan v kombinaciji s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan, N=3.256 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup> | 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan N=3.248 n (% kumulativnega tveganja) <sup>b)</sup> | razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) <sup>c)</sup><br>p-vrednost <sup>d)</sup> |
| Velike krvavitve po merilih TIMI (v povezavi s CABG/ni v povezavi s CABG)               | 62 (1,9%)  | 44 (1,4%)   | 1,43 (0,97;2,10)<br>p = 0,0695   |
| - Krvavitev s smrtnim izidom  | 6 (0,2%)   | 6 (0,2%)  | 1,02 (0,33;3,15)   |
| - Intrakranialna krvavitev  | 13 (0,4%)  | 17 (0,5%)   | 0,78 (0,38;1,61)   |
| - Prikrita krvavitev, povezana z zmanjšanjem vrednosti Hb $\geq$ 50g/L / Hct $\geq$ 15% | 46 (1,4%)  | 24 (0,7%)   | 1,94 (1,18;3,17)   |
| Velike krvavitve po merilih združenja ISTH  | 140 (4,3%)   | 100 (3,1%)  | 1,42 (1,10;1,84)<br>p = 0,0068   |
| - Krvavitev s smrtnim izidom  | 6 (0,2%)   | 8 (0,2%)  | 0,76 (0,26;2,19)   |
| - Krvavitev v kritični organ brez smrtnega izida  | 29 (0,9%)  | 26 (0,8%)   | 1,14 (0,67;1,93)   |
| Klinično pomembna, ne velika krvavitev po merilih združenja ISTH                        | 246 (7,6%)   | 139 (4,3%)  | 1,81 (1,47;2,23)   |

<sup>a)</sup> Varnostni analizni nabor (vsi randomizirani preizkušanci z vsaj enim odmerkom študijskega zdravila), ICAC: Neodvisni odbor za klinično presojo (Independent Clinical Adjudication Committee)

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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

<sup>c)</sup> Razmerje ogroženosti (95-% IZ) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetrela, kjer je edina sopsremenljivka vrsta zdravljenja.

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

#### Koronarna bolezen s srčnim popuščanjem

V študijo **COMMANDER HF** je bilo vključenih 5.022 bolnikov s srčnim popuščanjem in pomembno koronarno boleznijo (KB), ki so bili hospitalizirani zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja.

Naključno so bili razvrščeni v eno od dveh zdravljenih skupin bolnikov: skupino, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan (n = 2.507) oziroma skupino, ki je prejela placebo (n = 2.515). Celotna mediana trajanja študije je bila 504 dni. Bolniki so morali imeti simptomatsko srčno popuščanje najmanj 3 mesece in iztisni delež levega prekata (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) ≤ 40 % v enem letu pred vključitvijo. Ob randomizaciji je bila mediana iztisnega deleža 34 % (IQR: 28 % do 38 %) in 53 % preiskovancev je bilo razvrščenih v III. ali IV. razred po klasifikaciji NYHA.

Analize primarne učinkovitosti (tj. smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) so pokazale, da ni statistično pomembne razlike med skupino bolnikov, zdravljenih z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan, in skupino bolnikov, ki je prejela placebo, z HR 0,94 (95 % IZ 0,84 do 1,05), p = 0,270. Pri smrti zaradi vseh vzrokov ni bilo razlike med rivaroksabanom in placebom glede števila dogodkov (pogostnost dogodkov na 100 bolnikov-let; 11,41 v primerjavi z 11,63; HR 0,98; 95 % IZ 0,87 do 1,10; p = 0,743). Pogostnost miokardnega infarkta na 100 bolnikov-let (rivaroksaban v primerjavi s placebom) je bila 2,08 v primerjavi z 2,52 (HR 0,83; 95 % IZ 0,63 do 1,08; p = 0,165) in pogostnost možganske kapi na 100 bolnikov-let 1,08 v primerjavi z 1,62 (HR 0,66; 95 % IZ 0,47 do 0,95; p = 0,023). Glavni varnostni izid (tj. krvavitev s smrtnim izidom ali krvavitev v kritični organ z možnostjo za trajno okvaro) se je pojavil pri 18 (0,7 %) bolnikih, v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan, in pri 23 (0,9 %) bolnikih v skupini, ki je prejela placebo (HR 0,80; 95 % IZ 0,43 do 1,49; p = 0,484). V skupini, ki je bila zdravljena z rivaroksabanom, je bilo statistično pomembno povečanje velikih krvavitev po merilih združenja ISTH v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (pogostnost dogodkov na 100 bolnikov-let: 2,04 v primerjavi z 1,21; HR 1,68; 95 % IZ 1,18 do 2,39; p = 0,003).

Pri bolnikih z blagim in zmernim srčnim popuščanjem so bili učinki zdravljenja v podskupini študije COMPASS podobni učinkom v celotni preizkušani populaciji (glejte poglavje Koronarna bolezen/periferna arterijska bolezen).

#### 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 kardioliolinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Študijo so po vključitvi 120 bolnikov predčasno prekinili zaradi prevelikega števila dogodkov pri bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 569 dni. 59 bolnikov so randomizirali na rivaroksaban v jakosti 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa na varfarin (INR 2,0–3,0). Trombembolični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, 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).



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in biološka uporabnost 2,5 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. Tablete po 2,5 mg in 10 mg rivaroksabana se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

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

Absorpcija rivaroksabana je odvisna od mesta 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.

### 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.

### Biotransformacija in izločanje

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

### Posebne skupine bolnikov

#### *Spol*

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

#### *Starejša populacija*

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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

#### *Skupine glede na telesno maso*

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

#### *Razlike med etničnimi skupinami*

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

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z jetrno cirozo in blago okvaro jeter (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).

#### *Okvara ledvic*

Povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi je bilo povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic, ocenjenim z očistkom kreatinina. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50–80 ml/min) so ugotovili 1,4-kratno povečanje koncentracije rivaroksabana v plazmi (AUC), pri bolnikih z zmerno okvaro (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).

#### Farmakokinetični podatki pri bolnikih

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

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in posameznimi farmakodinamičnimi končnimi točkami (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<sub>max</sub>. 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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 indikaciji AKS in KB/PAB pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

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

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

Učinki, ki so jih opazili v študijah toksičnosti 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.

## **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)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 namestitve v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj to lahko povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po uporabi tablet po 2,5 mg ni potrebno enteralno hranjenje.

## 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/20/02709/001-016

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

Datum prve odobritve: 5. 5. 2020

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 2. 2024