

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27,90 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL4« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rivaroksaban Accord, 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 Rivaroksaban Accord, 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 Rivaroksaban Accord 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 75mg 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 rivaroksabanom 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.

- Koronarna bolezen/simptomatska periferna arterijska bolezen

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Rivaroksaban Accord 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 Rivaroksaban Accord 2,5 mg dvakrat na dan oceniti glede na vrsto dogodka ali posega in režima odmerjanja antitrombotikov.

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

- z nedavnim AKS, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in klopidogetrelom/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 klopidogetrela (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Izpušeni odmerek

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

Vrednosti mednarodnega umerjenega razmerja (INR - *International Normalized Ratio*) so pri bolnikih, ki prehajajo z zdravljenja z antagonisti vitamina K na zdravljenje z rivaroksabanom, lahko lažno povišane po jemanju rivaroksabana. Določanje vrednosti INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulacijskega učinka rivaroksabana, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava rivaroksabana z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba rivaroksaban in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti $INR \geq 2,0$.

Prva dva dni po uvedbi antagonistov vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonistov vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonistov vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se zdravilo Rivaroksaban Accord preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z rivaroksabanom

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

Zamenjava rivaroksabana s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

Omejeni klinični podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) kažejo, da je koncentracija rivaroksabana v plazmi pomembno povečana. Zato je treba zdravilo Rivaroksaban Accord pri teh bolnikih uporabljati previdno. Uporabe 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 Rivaroksaban Accord 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 pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo, zato se uporabe zdravila Rivaroksaban Accord pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete se 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 Rivaroksaban Accord tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

Poškodbe ali stanja, za 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 antitrombotiki 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 antitrombotiki, kot so samo acetilsalicilna kislina ali acetilsalicilna kislina in klopido­grel 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 klopido­grela. Če je potrebno, mora biti dvojno antiagregacijsko zdravljenje s klopido­grelom 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 Rivaroksaban Accord, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

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, ročil 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 rivaroksabana v kombinaciji z dvojnimi antiagregacijskimi zdravljenji 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 Rivaroksaban Accord potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min), ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana, je treba rivaroksaban uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Interakcije z drugimi zdravili

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord 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 rivaroksabanom in antiagregacijskimi zdravili, smejo sočasno prejemati NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve.

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

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

- so stari ≥ 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 rivaroksabana zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Rivaroxaban Accord se pri teh bolnikih ne priporoča.

Bolniki s predhodno možgansko kapjo in/ali TIA

Bolniki z akutnim koronarnim sindromom

Uporaba rivaroksabana 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 Rivaroxaban Accord 2,5 mg izogibati.

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 antagonistami vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje trombemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omedlelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevroaksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. naj bi prejeli antikoagulacijsko zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Rivaroxaban Accord 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. Vstavev ali odstranitvev 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 Rivaroksaban Accord 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 Rivaroksaban Accord ponovno uvesti takoj, ko je mogoče, glede na klinično sliko in ko je po presoji lečečega zdravnika vzpostavljena ustrezna hemostaza (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

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

Dermatološke reakcije

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

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

Učinkovine, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, lahko v manjši meri povečajo koncentracijo rivaroksabana v plazmi. Klaritromicin (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 klopidogrelom (300-mg začetni odmerek in nato 75-mg vzdrževalni odmerek) in rivaroksabanom (15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij. V podskupini bolnikov se je pomembno podaljšal čas krvavitve; sprememba ni bila povezana z agregacijo trombocitov, niti z vrednostjo P-selektina ali receptorja GPIIb/IIIa.

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

Če je treba v prehodnem obdobju preveriti farmakodinamične učinke rivaroksabana, se lahko določi aktivnost anti-FXa, PiCT (*Prothrombinase-induced Clotting Time*) in Heptest, saj varfarin na te preiskave ne vpliva. 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 rivaroksabana med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibajo zanositvi.

Dojenje

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

Plodnost

Posebni 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 preskušanjih 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 odmerek in najdaljši čas zdravljenja v kliničnih preskušanjih III. faze pri odraslih in otrocih

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboze (VTE) pri odraslih bolnikih po	6.097	10 mg	39 dni

načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena			
Preprečevanje venske trombembolije 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 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	329	Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	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 klopido grela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

Preglednica 2: Pogostnost krvavitev* in anemij pri bolnikih, izpostavljenih rivaroksabanu v zaključenih preskušanjih 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 akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Tabelarični pregled neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematoma				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				

pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulantni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

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 pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrito ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantni. Pri vsakem bolniku, ki prejema 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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

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 učinek brez nadaljnjega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supraterepevtskih 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 rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *Prothrombin Complex Concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri 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 Neoplastin-om, ne pa za druge reagentne, ki bi lahko dali drugačne izvide. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulacijskih zdravil.

V klinični farmakološki študiji so ovrednotili učinke posameznih odmerkov (50 i.e./kg) dveh različnih tipov PCC, 3-faktorski PCC (faktorji II, IX in X) in 4-faktorski PCC (faktorji II, VII, IX in X) na spremembo farmakodinamike rivaroksabana pri zdravih odraslih ($n = 22$). 3-faktorski PCC je zmanjšal srednje vrednosti PČ (Neoplastin) za približno 1,0 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 rivaroksabana 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 študiji ATLAS ACS 2 TIMI 51 so 15.526 bolnikov naključno razdelili po shemi 1:1:1 v eno od treh skupin zdravljenja: zdravljenje z rivaroksabanom 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, 5 mg peroralno dvakrat na dan ali skupino, ki je prejela placebo dvakrat na dan sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in tienopiridinom (klopidogrel ali tiklopidin). Bolniki z AKS, mlajši od 55 let so morali imeti sladkorno bolezen ali pa so preboleli miokardni infarkt. 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 antikoagulacijsko zdravljenje običajno ukine.

Poleg standardnega antiagregacijskega zdravljenja sta bila oba režima, tako 2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan kot 5 mg rivaroksabana dvakrat na dan, učinkovita pri nadaljnjem zmanjševanju incidence kardiovaskularnih dogodkov. Zdravljenje z rivaroksabanom 2,5 mg dvakrat na dan je zmanjšalo smrtnost in obstajajo dokazi, da je bilo tveganje za krvavitve pri manjšem odmerku manjše, zato se za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z AKS zvišanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev priporoča rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in tienopiridinom (klopidogrel ali tiklopidin). V primerjavi s placebom je rivaroksaban pomembno zmanjšalo primarni sestavljen opazovani izid (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap). Korist zdravljenja se je pokazala z zmanjšanjem števila kardiovaskularnih smrti in miokardnih infarktov. Učinek se je pojavil kmalu in je bil konstanten v celotnem obdobju zdravljenja (glejte preglednico 4 in sliko 1). Tudi prvi sekundarni opazovani izid (smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap) se je pomembno zmanjšal. Dodatna retrospektivna analiza je pokazala nominalno pomembno zmanjšanje incidence tromboze stenta v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Incidenca glavnega varnostnega izida (velika krvavitev po TIMI, ki ni v povezavi z operacijo aortokoronarnih obvodov (CABG - *Coronary Artery Bypass Graft*)) je bila višja pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 6). Vendar pa je bila incidenca posameznih komponent sestavljenega opazovanega dogodka 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 TIMI 51

Preizkušana populacija	Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom ^{a)}	
Odmerek zdravila	rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan, n = 5.114 n (%) razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p ^{b)}	placebo n = 5.113 n (%)
Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt ali možganska kap	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskularna smrt	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Miokardni infarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Možganska kap	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboza stenta	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

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

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

* statistično boljše

** statistično 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 ^{a)}	
Odmerek zdravila	rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan, n = 3.114 n (%) razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p ^{b)}	placebo n = 3.096 n (%)
Kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskularna smrt	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Miokardni infarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Možganska kap	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboza stenta	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

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

** statistično značilno

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

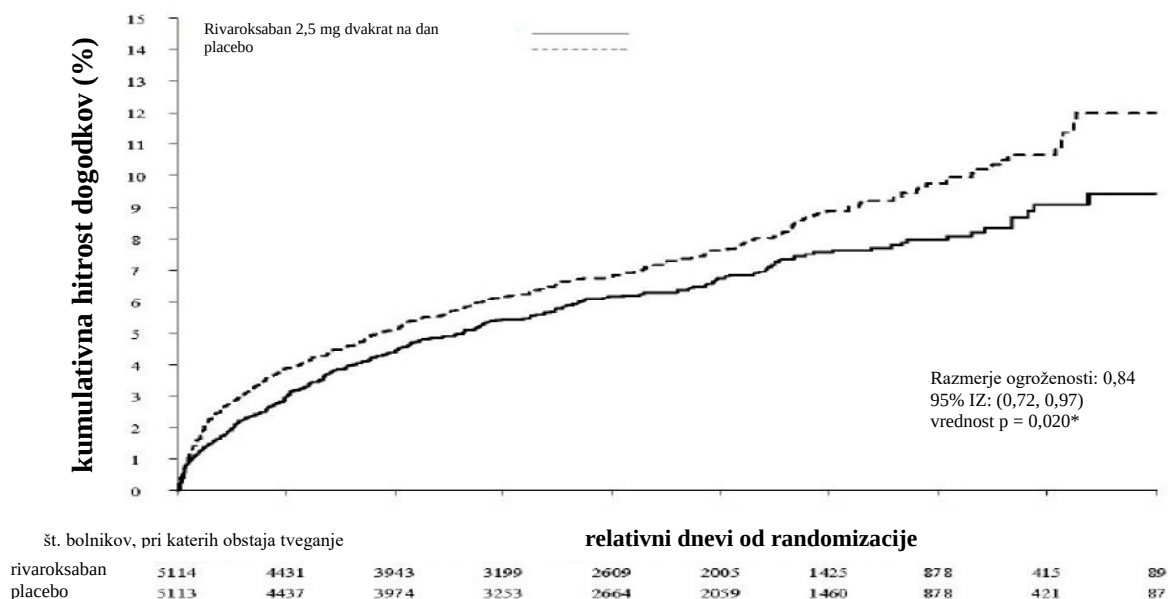
Preizkušana populacija	Bolniki z nedavnim akutnim koronarnim sindromom ^{a)}	
Odmerek zdravila	rivaroksaban 2,5 mg, dvakrat na dan, n = 5.115 n (%) razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p ^{b)}	placebo n = 5.125 n (%)
Velika krvavitev, ki ni povezana s CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Krvavitev s smrtnim izidom	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomatska intrakranialna krvavitev	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija, ki jo je bilo treba zdraviti z intravenskimi inotropnimi učinkovinami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurški poseg zaradi obstoječe krvavitve	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuzija 4 ali več enot krvi v obdobju 48 ur	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populacija iz študije varnosti, med zdravljenjem

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

* statistično 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.

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 se je pri zmanjšanju primarnega sestavljenega končnega izida (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) izkazalo 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 prejemale 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 razmerje tveganja 0,89 (95 % IZ 0,7 – 1,1) pri bolnikih ≥ 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 ≥ 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 preiskuvanega 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 prejemale 40 mg pantoprazola enkrat na dan in 0,44/100 bolnikov-let v skupini, ki je prejemale placebo enkrat na dan.

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

Preizkušana populacija	Bolniki s KB/PAB ^{a)}					
Odmerek zdravila	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		
	bolniki z dogodki	% KM	bolniki z dogodki	% KM	razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)	p-vrednost ^{b)}
Možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Možganska kap	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- Miokardni infarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskularna smrt	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrt zaradi vseh vzrokov	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutna ishemija uda	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

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

* Zmanjšanje primarnega izida učinkovitosti je bilo statistično boljše.

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

Preglednica 8: Izsledki glede varnosti iz študije COMPASS faze III

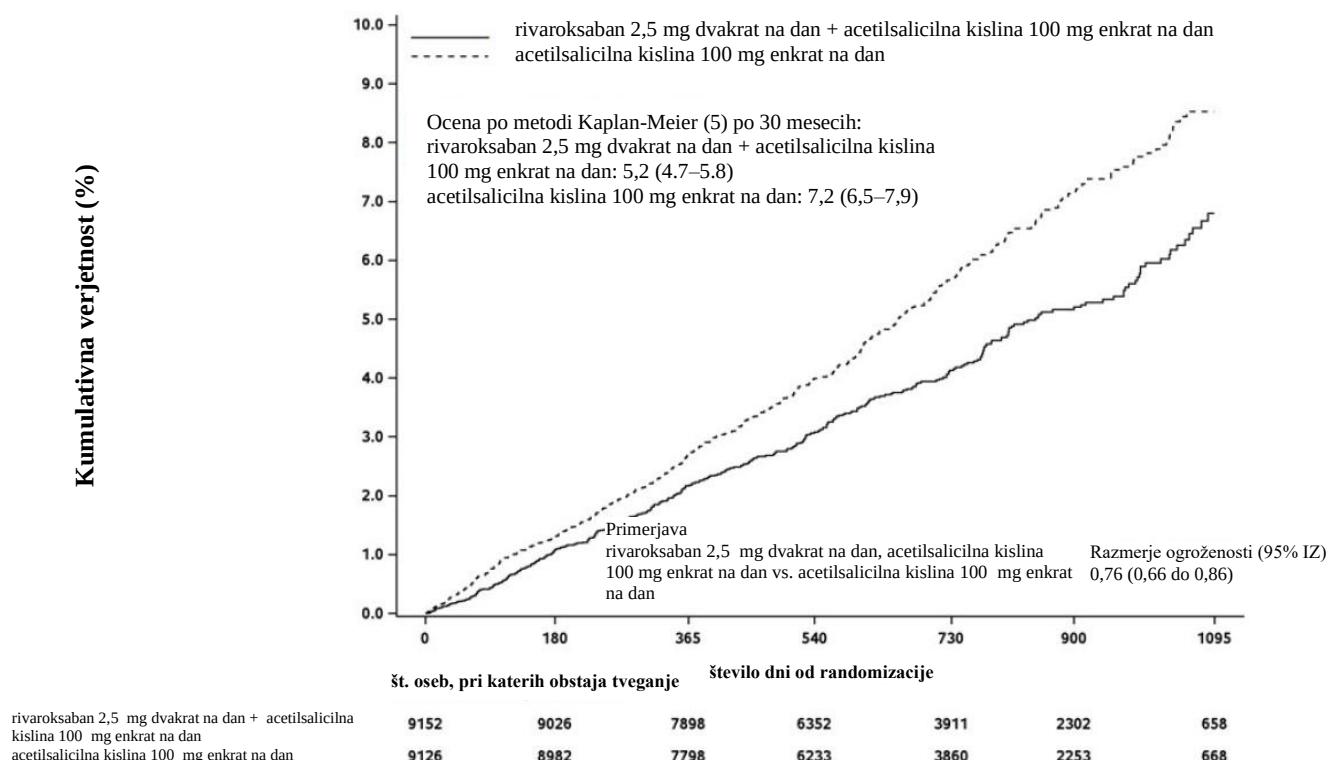
Preizkušana populacija	Bolniki s KB/PAB ^{a)}		
Odmerek zdravila	rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan,	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan	razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)
	n = 9.152	n = 9.126	p-vrednost ^{b)}
	n (%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

a) analiza z namenom zdravljenja, primarne analize

b) v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline; p-vrednost Log-Rank kumulativno tveganje (ocena po metodi Kaplan-Meier) po 30 mesecih

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

Slika 2: Čas do prvega pojava primarnega končnega izida (možganska kap, miokardni infarkt ali kardiovaskularna smrt) v 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 klopidogetrela enkrat na dan do 6 mesecev. Cilj študije je bil dokazati učinkovitost in varnost rivaroksabana v kombinaciji z acetilsalicilno kislino za preprečevanje miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin ali večje amputacije zaradi žilnega vzroka pri bolnikih po nedavnem uspešnem revaskularizacijskem posegu na spodnjih okončinah zaradi simptomatske PAB. Vključeni so bili bolniki, stari ≥ 50 let, z dokumentirano zmerno do hudo simptomatsko aterosklerotično PAB spodnjih okončin, dokazano tako klinično (tj. funkcionalne omejitve) kot tudi anatomske (tj. slikovni dokazi PAB distalno od zunanje iliakalne arterije) in hemodinamske (gleženjsko-brahialni indeks [ABI, ankle-brachial-index] $\leq 0,80$ ali 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 klopidogetrela, 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 klopidogetrelom z medianim časom

zdravljenja 31 dni. V skladu s protokolom študije je bilo zdravljenje mogoče začeti čim prej, vendar najpozneje 10 dni po uspešnem ustreznem revaskularizacijskem posegu in po vzpostavitvi hemostaze. Rivaroksaban 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 končnega izida, sestavljenega iz miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi, kardiovaskularne smrti, akutne ishemije okončin in večje amputacije zaradi žilnega vzroka (glejte preglednico 9). Pojavnost primarnega varnostnega izida večjih krvavitev po merilih TIMI se je povečala pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom in acetilsalicilno kislino, brez povečanja števila smrtnih ali intrakranialnih krvavitev (glejte preglednico 10). Sekundarni izidi učinkovitosti so bili testirani v vnaprej določenem, hierarhičnem vrstnem redu (glejte preglednico 9).

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

Preizkušana populacija	Bolniki po nedavnem revaskularizacijskem posegu na spodnji okončini zaradi simptomatske PAB ^{a)}		
Odmerek zdravila	2,5 mg rivaroksabana dvakrat na dan v kombinaciji z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan, N=3.286 n (% kumulativnega tveganja) ^{c)}	100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan N=3.278 n (% kumulativnega tveganja) ^{c)}	razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) ^{d)}
Primarni izid učinkovitosti^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- 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 ^{f)}	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)
Sekundarni izid učinkovitosti			
Nenačrtovana revaskularizacija indeksne okončine zaradi ponavljajoče se ishemije okončine	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizacija zaradi koronarnega ali perifernega vzroka (katera koli spodnja okončin) trombotične narave	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Smrt zaradi vseh vzrokov	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

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

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

^{c)} upošteva se le prvi pojav analiziranega izida v okviru obsega podatkov pri preizkušancu

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

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

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

* Zmanjšanje pojavnosti izida učinkovitosti je bilo statistično superiorno.

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

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

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

^{a)} Varnostni analizni nabor (vsi randomizirani preizkušanci z vsaj enim odmerkom študijskega zdravila), ICAC: Neodvisni odbor za klinično presojo (Independent Clinical Adjudication Committee)

^{b)} 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

^{c)} Razmerje ogroženosti (95-IZ) temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetela, kjer je edina sopsremenljivka vrsta zdravljenja.

^{d)} Dvostranska p-vrednost temelji na testu log-rank, stratificiranem po vrsti posega in uporabi klopidogetela, 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*) $\leq$ 40 % v enem letu pred vključitvijo. Ob randomizaciji je bila mediana iztisnega deleža 34 % (IQR: 28 % - 38 %) in 53 % preiskovancev je bilo razvrščenih v III. ali IV. razred po klasifikaciji NYHA.

Analize primarne učinkovitosti (t.j. 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 – 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 - 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 KB/PAB).

Bolniki z visoko tveganjem trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardioplipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje 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 preskušanj z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, za vse skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Vežava na beljakovine v plazmi je pri ljudeh velika (približno 92 do 95 %). V glavnem se veže na serumske albumine. 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 aktivno ledvično sekrecijo.

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.

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 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 bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni na voljo.

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

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

Farmakokinetični podatki za bolnike

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/farmakodinamsko razmerje

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

Pediatrska 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 placent 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

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdrobljene tablete

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/aluminija v škatli z 28, 56, 98, 100, 168 ali 196 filmsko obloženimi tabletami ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto. HDPE vsebnik z za otroke varno belo neprosojno polipropilensko zaporko in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE vsebnik z belo neprosojno polipropilensko navojno zaporko z neprekinjenim navojem in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitev v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/20/1488/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27,90 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

svetlo rožnate do rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL1« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Prvi odmerek naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu, če je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Trajanje zaščite je odvisno od tveganja za VTE pri bolniku, kar je določeno z vrsto ortopedskega kirurškega posega.

- Po velikem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5-tedenska zaščita.
- Po velikem kirurškem posegu na kolenu se priporoča 2-tedenska zaščita.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Rivaroksaban Accord, ga mora vzeti takoj ko se spomni in nato naj naslednji dan nadaljuje z jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord enkrat na dan, kot je priporočeno.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE

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

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

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

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

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

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

Pri bolnikih, ki za zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE jemljejo antagoniste vitamina K, je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*) $\leq 2,5$.

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

Zamenjava rivaroksabana z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagonist vitamina K, je treba rivaroksaban 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 rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se zdravilo Rivaroksaban Accord preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z rivaroksabanom

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

Zamenjava rivaroksabana s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

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

- Za preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena 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).
- Za zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE: bolnikom z blago (očistek kreatinina 50 - 80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).
Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) okvaro ledvic: bolniki morajo prve 3 tedne prejemati odmerek 15 mg dvakrat na dan. Nato, ko je priporočeni odmerek 20 mg enkrat na dan, je smiselno razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg enkrat na dan na 15 mg enkrat na dan, če je pri bolniku ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Uporaba priporočenega 15 mg odmerka temelji na farmakokinetičnem modelu in ga niso preučevali v tem kliničnem programu (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).
Če je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan, odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Rivaroksaban Accord 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 poglavje 5.2)

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2)

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2)

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo, zato se uporabe zdravila Rivaroksaban Accord pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete se lahko jemlje 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 Rivaroksaban Accord tik pred peroralno uporabo zdrobi in zmeša z vodo ali jabolčno čežano.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Tveganje za krvavitve

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

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

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja povečano tveganje za krvavitve. Te bolnike je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov krvavitev in anemije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban za preprečevanje VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, je to mogoče doseči z rednimi kliničnimi pregledi bolnikov, natančnim opazovanjem sekrecije iz kirurške rane in občasnimi meritvami hemoglobina.

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 Rivaroksaban Accord potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min), ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana, je treba zdravilo Rivaroksaban Accord uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Interakcije z drugimi zdravili

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord se ne priporoča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (npr. ketokonazol, itraconazol, 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 poglavje 4.5).

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

Bolniki z rakom

Pri bolnikih z maligno boleznijo lahko hkrati obstaja večje tveganje za krvavitve in trombozo. Za vsakega posameznika je treba pretehtati korist zdravljenja z antitrombotiki in tveganje za krvavitve pri bolnikih z aktivno rakavo boleznijo, odvisno od lokacije tumorja, antineoplastičnega zdravljenja in

stadija bolezni. Pri bolnikih s tumorji v prebavilih in urogenitalnem traktu obstaja med zdravljenjem z rivaroksabanom povezava s povečanim tveganjem za krvavitve.

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

Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

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

Kirurški poseg pri zlomu kolka

Intervencijskih kliničnih študij o učinkovitosti in varnosti rivaroksabana pri bolnikih s kirurškim posegom zaradi zloma kolka niso izvedli.

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

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

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

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

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavev ali odstranitvev epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen (glejte poglavje 5.2).

Od zadnjega odmerka rivaroksabana do odstranitve epiduralnega katetra mora preteči vsaj 18 ur. Po odstranitvi katetra mora preteči vsaj 6 ur do naslednjega odmerka rivaroksabana.

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

Priporočila za odmerjanje pred invazivnimi postopki in kirurškimi posegi in po njih razen pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord 10 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

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

Starejša populacija

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

Dermatološke reakcije

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

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

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

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

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

Flukonazol (400 mg enkrat na dan), ki zmerno zavira CYP3A4, je povzročil 1,4-kratno povečanje povprečne AUC in 1,3-kratno povečanje povprečne C_{max} rivaroksabana. Medsebojno delovanje s flukonazolom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno

pomembno pri bolnikih z visokim tveganjem (uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

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

Antikoagulacijska zdravila

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

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

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4. 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 rivaroksabana med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibajo zanositvi.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost rivaroksabana so ocenili v trinajstih ključnih kliničnih preskušanjih 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 preskušanjih 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 VTE pri internističnih bolnikih	3.997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučna embolija (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6.790	1. – 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antiokagulacijskega zdravljenja	329	Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	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 klopidozela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

Preglednica 2: Pogostnost krvavitev* in anemij pri bolnikih, izpostavljenih rivaroksabanu v zaključenih preskušanjih 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 venske tromboembolije 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 antiokagulacijskega 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 akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Tabelarični pregled neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematom				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom sekundarno po krvavitvi
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

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 pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrito ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja, se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjenega vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjenega vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantni. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

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 učinek 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 rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *Prothrombin Complex Concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh je zaviranje faktorja Xa odvisno od odmerka. Vpliv rivaroksabana na protrombinski čas (PČ) je odvisen od odmerka in je v tesni povezavi s koncentracijo v plazmi ($r = 0,98$). Podatek velja za meritve z Neoplastin-om, ne pa za druge reagentne, ki bi lahko dali drugačne izvide. Protrombinski čas je treba odčitati v nekaj sekundah, kajti INR je kalibriran in validiran samo za kumarine in se ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulacijskih zdravil. Pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi je bil 5/95 percentil za PČ (Neoplastin) 2 do 4 ure po zaužitju tablete (v času največjega učinka) od 13 do 25 sekund (izhodiščne vrednosti pred kirurškim posegom so bile 12 do 15 sekund).

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena

Klinični program z rivaroksabanom je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju VTE, tj. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih z velikimi ortopedskimi kirurškimi posegi na spodnjih okončinah. V kontrolirana, randomizirana dvojno slepa klinična preskušanja III. faze (program RECORD) je bilo vključenih več kot 9500 bolnikov (7050 z zamenjavo kolka in 2531 z zamenjavo kolena).

Primerjali so delovanje rivaroksabana v odmerku 10 mg enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan. Bolniki niso prejeli prvega odmerka rivaroksabana prej kot 6 ur po kirurškem posegu. Prvi odmerek enoksaparina so prejeli 12 ur pred kirurškim posegom.

V vseh treh kliničnih preskušanjih III. faze (glejte preglednico 4) je rivaroksaban značilno zmanjšal delež vseh VTE (z venografijo potrjene ali simptomatske GVT, neusodne PE in smrti), kakor tudi težjih oblik VTE (proksimalne GVT, neusodne PE in smrti, povezane z VTE), kar so bili vnaprej

določeni primarni in pomembni sekundarni cilji preskušanja. Delež simptomatskih VTE (simptomatske GVT, neusodne PE, smrti povezane z VTE) je bil v vseh treh kliničnih preskušanjih manjši pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban v primerjavi z bolniki, ki so prejeli enoksaparin. Delež bolnikov z velikimi krvavitvami, ki so predstavljale glavni varnostni izid, je bil med bolniki, ki so prejeli 10 mg rivaroksabana oz. 40 mg enoksaparina primerljiv.

Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti v kliničnih preskušanjih III. faze

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Preizkuš ana populaci ja	4.541 bolnikov z zamenjavo kolka			2.509 bolnikov z zamenjavo kolka			2.531 bolnikov z zamenjavo kolena		
odmerek zdravila in trajanje prejeman ja po kirurške m posegu	rivaroksa ban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 d ni	enoksap arin 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 d ni	p	rivaroksa ban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 d ni	enoksap arin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p	rivaroksa ban 10 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	enoksap arin 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p
vse VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,0 01	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,0 01	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,0 01
težje oblike VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,0 01	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,0 01	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
simptoma tske VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
velike krvavitve	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Skupna analiza izsledkov iz vseh študij III. faze je potrdila podatke posameznih preskušanj o zmanjšanju pogostnosti vseh VTE, težjih oblik VTE in simptomatskih VTE z rivaroksabanom 10 mg enkrat na dan v primerjavi z enoksaparinom 40 mg enkrat na dan.

Poleg kliničnega programa RECORD, faze III, je bila po pridobitvi dovoljenja za promet pri 17.413 bolnikih, ki so imeli velik ortopedski kirurški poseg na kolku ali kolenu, izvedena neintervencijska, odprta kohortna študija (XAMOS). V študiji so primerjali rivaroksaban z drugim farmakološkim zdravljenjem za preprečevanje VTE (standardna oskrba) v vsakdanjih pogojih. Simptomatska VTE se je pojavila pri 57 (0,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban (n = 8778) in pri 88 (1,0 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (n = 8635; razmerje tveganja 0,63; 95 % interval zaupanja (0,43 - 0,91; (populacija iz študije varnosti). Velike krvavitve so se pojavile pri 35 (0,4 %) bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban in pri 29 (0,3 %) bolnikih v skupini s standardno oskrbo (razmerje tveganja 1,10; 95 % interval zaupanja 0,67 - 1,80). Izsledki so bili skladni z izsledki ključnih randomiziranih študij.

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

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

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

V kliničnem preskušanju Einstein PE so preučevali 4.832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih preskušanjih Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti. Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE in smrti zaradi vseh vzrokov.

V preskušanju Einstein Choice so pri 3.396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6 - 12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban 10 mg enkrat na dan so primerjali s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE.

V kliničnem preskušanju Einstein DVT (glejte preglednico 5) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferoren zdravljenju z enoksaparinom/antagonisti vitamina K ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); razmerje tveganja (HR - *Hazard Ratio*): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test superiornosti)). Vnaprej določena čista klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem tveganja 0,67 ((95 % IZ: 0,47 - 0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje tveganja z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

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

Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein DVT

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

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

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

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

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

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

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

Preizkušana populacija	4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 (< 0,1 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

Narejena je bila predhodno določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in PE (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz analize zbranih podatkov iz III. faze kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE

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

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

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

* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 1,75); razmerje tveganja: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension (glejte preglednico 8) je bil rivaroksaban boljši od placeba glede na primarni in sekundarni izid učinkovitosti. Primarni varnostni izid (velike krvavitve) je bil neznatno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom. Sekundarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bil pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom.

Preglednica 8: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Extension

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

a) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan

* $p < 0,0001$ (superiornost); razmerje tveganja: 0,185 (0,087 - 0,393)

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 9) sta bila rivaroksaban 20 mg in 10 mg superiorna glede na 100 mg acetilsalicilne kisline za primarni izid učinkovitosti. Glavni varnostni izid (velike krvavitve) je bil podoben za bolnike, zdravljene z rivaroksabanom 20 mg in 10 mg enkrat na dan v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline.

Preglednica 9: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Choice

Preizkušana populacija	3.396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan n = 1.107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan n = 1.127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n = 1.131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,34 (0,20-0,59)

** p < 0,001 (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,26 (0,14-0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominalno)

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize

nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje tveganja rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54 - 1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24 - 1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje DVT in PE pri več kot 40.000 bolnikih brez anamneze raka iz štirih držav. Pogostnost dogodkov na 100 bolniških let za simptomatske/klinično očitne VTE/trombembolične dogodke, ki so privedli do hospitalizacije, se je gibala od 0,64 (95 % IZ 0,40 - 0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11 - 2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev, zaradi katerih je prišlo do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23 - 0,42) na 100 bolniških let za intrakranialno krvavitev, 0,89 (95 % IZ 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvavitev, 0,44 (95 % IZ 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvavitev in 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,54) za drugo krvavitev.

Bolniki z visoko tveganjem trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje 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 preskušanj z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, za vse skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Absorpcija rivaroksabana po peroralni uporabi je skoraj popolna in biološka uporabnost 2,5 mg in 10 mg tablete je visoka (80 - 100 %), ne glede na to ali se vzame na tešče ali s hrano. Pri 2,5 mg in 10 mg odmerku hrana ne vpliva na AUC ali C_{max} rivaroksabana. 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 %, razen na dan kirurškega posega in naslednji dan, ko je variabilnost izpostavljenosti visoka (70 %). 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 ljudeh velika (približno 92 do 95 %). V glavnem se veže na serumski albumin. Volumen porazdelitve je zmerno velik; V_{ss} je približno 50 litrov.

Biotransformacija in izločanje

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

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.

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 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 bolnikih z ledvičnim očistkom <15 ml/min ni na voljo.

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

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

Farmakokinetični podatki za bolnike

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za preprečevanje VTE v odmerku 10 mg enkrat na dan, je bila dnevna geometrična srednja koncentracija (90 % napovedanega intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (kar v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmerki), 101 (7 - 273) oz. 14 (4 - 51) mikrogramov/l.

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje (PK/PD) med plazemsko koncentracijo rivaroksabana in posameznimi farmakodinamičnimi končnimi točkami (zavrtje faktorja Xa, PČ, aPTČ, HepTest) so ocenjevali po uporabi več odmerkov (5 - 30 mg dvakrat na dan). Razmerje med koncentracijo rivaroksabana in aktivnostjo faktorja Xa je najbolje opisana z modelom E_{max} . Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih preskušanj II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah. Pri bolnikih vplivajo na izhodiščne vrednosti faktorja Xa in PČ kirurški posegi, kar se kaže v različnih krivuljah koncentracija-PČ med dnevom po kirurškem posegu in dinamičnim ravnovesjem.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nista bili dokazani za indikacijo preprečevanja VTE 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 placent 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

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdrobljene tablete

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/aluminija v škatli s 5, 10, 14, 28, 30, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto. HDPE vsebnik z za otroke varno belo neprosojno polipropilensko zaporko in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami. HDPE vsebnik z belo neprosojno polipropilensko navojno zaporko z neprekinjenim navojem in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna namestitev v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po uporabi tablet po 10 mg ni potrebno enteralno hranjenje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/20/1488/012-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20,920 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 5,00 mm in z vtisnjenima oznakama »IL« na eni strani in »2« na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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

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

Pediatrična populacija

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

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

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

- Telesna masa od 30 do 50 kg
Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa 50 kg ali več
Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Za bolnike s telesno maso, manjšo od 30 kg, glejte povzetek glavnih značilnosti drugih

zdravil, ki vsebujejo zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo, ki so na voljo na tržišču.

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih ter zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je $\text{INR} \leq 2,5$.

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

Zamenjava rivaroksabana z antagonisti vitamina K (AVK)

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijsko zaščito pri zamenjavi rivaroksabana z antagonisti vitamina K. Pri zamenjavi z drugim antikoagulacijskim zdravilom je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko rivaroksaban vpliva na povišanje vrednosti INR. Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba rivaroksaban in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti $\text{INR} \geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi antagonista vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonista vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonista vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se zdravilo Rivaroksaban Accord preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pediatrični bolniki

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z rivaroksabanom

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

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

Zamenjava rivaroksabana s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odrasli

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

Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) okvaro ledvic veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara jeter

Uporaba zdravila Rivaroksaban Accord je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z bolniki z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

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

Za pediatrično populacijo se odmerek določi glede na telesno maso.

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Zdravilo Rivaroksaban Accord se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal zdravilo Rivaroksaban Accord tako, kot je predpisano. Pri odločitvi glede uvedbe in trajanja zdravljenja pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo je treba upoštevati uveljavljene smernice/priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje.

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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Odrasli

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdrobljene tablete

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

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

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

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

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

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

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

Zdrobljene tablete

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo, ki so na voljo na tržišču.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Tveganje za krvavitve

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (1,6-kratna povprečna vrednost), kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15 - 29 ml/min je pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravilo Rivaroksaban Accord je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana (glejte poglavje 4.5). Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

Interakcije z drugimi zdravili

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

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

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

Bolniki z rakom

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

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

Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

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

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

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

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

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 antikoagulantmi z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje trombemboličnih 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. omrtvelosti 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 15 mg rivaroksabana v teh stanjih ni.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavev ali odstranitvev epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen. Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan in ga je treba oceniti glede na nujnost diagnostičnega postopka.

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

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

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

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

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

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

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

Starejša populacija

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

Dermatološke reakcije

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

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

Učinkovine, ki močno zavrejo samo eno od poti izločanja rivaroksabana, bodisi CYP3A4 bodisi P-gp, lahko v manjši meri povečajo koncentracijo rivaroksabana v plazmi. Klaritromicin (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 z klaritromicinom pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno, vendar je lahko potencialno pomembno pri bolnikih z visokim tveganjem (bolniki z okvaro ledvic: glejte poglavje 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulacijska zdravila

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

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

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili

klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4.

Laboratorijske vrednosti

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost in učinkovitost 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 Rivaroksaban Accord 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 Rivaroksaban Accord je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. vzdržati se zdravljenja.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost rivaroksabana so ocenili v trinajstih ključnih kliničnih preskušanjih 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 odmerek in najdaljši čas zdravljenja v kliničnih preskušanjih III. faze pri odraslih in otrocih

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6.097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3.997	10 mg	39 dni

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučna embolija (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6.790	1. - 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega anti koagulacijskega zdravljenja	329	Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg	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 klopidogeta ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje venske tromboembolije 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	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
18 let, po uvedbi standardnega anti koagulacijskega zdravljenja		
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikov-let	2,5 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			

Očesne bolezni				
krvavitve v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematom				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			ozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoz, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi

Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabeledost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabeledost)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

- 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 pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantmi. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih o varnosti iz odprtih, nadzorovanih študij, dveh II. faze in ene III. faze, pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18 leta starosti. Izsledki glede varnosti za rivaroksaban in primerjalno zdravilo v različnih pediatričnih starostnih skupinah so bili na splošno podobni. Na splošno je bil profil varnosti pri 412 otrocih in mladostnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji, in dosleden pri vseh starostnih podskupinah, čeprav je ocena omejena na majhno število bolnikov.

Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi pogosteje poročali o glavobolu (zelo pogosti, 16,7 %), zvišani telesni temperaturi (zelo pogosti, 11,7 %), epistaksi (zelo pogosti, 11,2 %), bruhanju (zelo pogosti, 10,7 %), tahikardiji (pogosti, 1,5 %), povečani vrednosti bilirubina (pogosti, 1,5 %) in povečani vrednosti konjugiranega bilirubina (občasni, 0,7 %). Kot pri odrasli populaciji so menoragijo opazili pri 6,6 % (pogosti) mladostnic po menarhi. Trombocitopenija, ki so jo opazili v obdobju trženja pri odrasli populaciji, je bila v pediatričnih kliničnih študijah pogosta (4,6 %). Pri pediatričnih bolnikih so bili neželeni učinki zdravila pretežno blagi do zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

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

Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *Prothrombin Complex Concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-

FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri odraslih in otrocih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. V ključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju ROCKET AF je bilo 14.264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom kreatinina 30 - 49 ml/min) ali v skupino, ki je prejela varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0). Povprečni čas zdravljenja je bil 19 mesecev; celotno zdravljenje je trajalo do 41 mesecev.

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

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

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

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

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

Preizkušana populacija	ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo		
Odmerek zdravila	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test za superiornost
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja in vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Možganska kap	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Sistemska embolija izven osrednjega živčevja	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miokardni infarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

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

a) skupina preizkušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljenja

* nominalno statistično značilno

Poleg III. faze kliničnega preskušanja ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska ("single-arm"), postavtorizacijska, neintervencijska odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo je bilo vključenih 6.704 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja (CNS) v klinični praksi. V študiji XANTUS je bila povprečna vrednost CHADS₂ 1,9, ocena HAS-BLED pa 2,0, v primerjavi s povprečno vrednostjo CHADS₂ in oceno HAS-BLED, ki sta bili v študiji ROCKET AF 3,5 oz. 2,8. Pojavnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnikov-let. Pojavnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnikov-let in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnikov-let. Pojavnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnikov-let.

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban pri več kot 162.000 bolnikih iz štirih držav predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Stopnja pojavnosti ishemične možganske kapi je bila 0,70 (95 % IZ 0,44 - 1,13) na 100 bolniških let. Pri krvavitvah, ki so povzročile hospitalizacijo, je bila pogostnost dogodkov na 100 bolniških let 0,43 (95 % IZ 0,31 - 0,59) za intrakranialno krvavitev, 1,04 (95 % IZ 0,65 - 1,66) za gastrointestinalno krvavitev, 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvavitev in 0,40 (95 % IZ 0,25 - 0,65) za druge krvavitve.

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

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

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

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji (PIONEER AF-PCI), izvedeni pri 2.124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni, so primerjali varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enim režimom zdravljenja z antagonistom vitamina K. Bolnike so naključno razdelili po shemi 1:1:1 za skupno 12 mesecev zdravljenja. Bolniki z anamnezo možganske kapi/TIA so bili izključeni.

Skupina 1 je prejela rivaroksaban 15 mg enkrat na dan (10 mg enkrat na dan bolniki z očistkom kreatinina 30 – 49 ml/min) in zaviralec P2Y₁₂. Skupina 2 je prejela rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (dvojno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopidoogrel 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y₁₂] in nizek odmerek acetilsalicilne kisline) 1, 6 ali 12 mesecev, ki mu je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina 30 - 49 ml/min) enkrat na dan in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke antagonista vitamina K in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, ki so mu sledili prilagojeni odmerki antagonista vitamina K in nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

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

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

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana v začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE.

V štiri randomizirana nadzorovana klinična preskušanja III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice) je bilo vključenih več kot 12.800 bolnikov. Dodatno je bila narejena vnaprej določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih preskušanjih je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

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

V kliničnem preskušanju Einstein PE so preučevali 4.832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih preskušanjih Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti. Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE in smrti zaradi vseh vzrokov.

V preskušanju Einstein Choice so pri 3.396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6 - 12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban 10 mg enkrat na dan so primerjali s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE.

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

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

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

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

- a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z AVK in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK

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

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

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

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

Preizkušana populacija	4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)
a) rivaroksaban v odmerku 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z AVK in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z AVK * $p < 0,0026$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 2,0); razmerje tveganja: 1,123 (0,749 - 1,684)		

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

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

Preizkušana populacija	8.281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 1,75); razmerje tveganja: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

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

Preglednica 9: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Extension

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

a) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan

* $p < 0,0001$ (superiornost); razmerje tveganja: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

Preizkušana populacija	3.396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan n = 1.107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan n = 1.127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n = 1.131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize

nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje tveganja rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54 - 1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24 - 1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje DVT in PE pri več kot 40.000 bolnikih brez anamneze raka iz štirih držav. Pogostnost dogodkov na 100 bolniških let za simptomatske/klinično očitne VTE/trombembolične dogodke, ki so privedli do hospitalizacije, se je gibala od 0,64 (95 % IZ 0,40 - 0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11 - 2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev, zaradi katerih je prišlo do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23 - 0,42) na 100 bolniških let za intrakranialno krvavitev, 0,89 (95 % IZ 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvavitev, 0,44 (95 % IZ 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvavitev in 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,54) za drugo krvavitev.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

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

Študija III. faze EINSTEIN Junior je bila randomizirana, z učinkovino nadzorovana, odprta multicentrična klinična študija pri 500 pediatričnih bolnikih (starih od rojstva do < 18 let) s potrjeno akutno VTE. Vključenih je bilo 276 otrok, starih od 12 do < 18 let, 101 otrok, star od 6 do < 12 let, 69 otrok, starih od 2 do < 6 let, in 54 otrok, starih < 2 leti.

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

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

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

Primarni izid učinkovitosti je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni varnostni izid je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve (CRNMB, clinically relevant non-major

bleeding). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izid učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

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

Preglednica 11: Izsledki glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

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

Preglednica 12: Izsledki glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

* SAF = nabor podatkov za analizo varnosti (ang. *safety analysis set*), vsi randomizirani otroci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila.

Profil učinkovitosti in varnosti rivaroksabana je bil pri pediatrični populaciji z VTE v veliki meri

podoben kot pri odrasli populaciji z GVT/PE, čeprav je bil delež oseb s katero koli krvavitvijo večji pri pediatrični populaciji z VTE v primerjavi z odraslo populacijo z GVT/PE.

Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje 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 preskušanj z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, za vse skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih pri odraslih.

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

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

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

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

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

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

Biološka uporabnost (AUC in $C_{\max}$) 20 mg rivaroksabana, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

Pediatrična populacija

Otroci so prejeli tablete ali peroralno suspenzijo rivaroksabana med hranjenjem ali takoj po hranjenju ali vnosu hrane z običajno postreženo tekočino za zagotovitev ustreznega odmerjanja pri otrocih. Tako kot pri odraslih se rivaroksaban tudi pri otrocih hitro absorbira po peroralnem dajanju v obliki tablet

ali zrnca za peroralno suspenzijo. Razlik v hitrosti absorpcije ali obsegu absorpcije med tabletami in zrnca za peroralno suspenzijo niso opazili. Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju otrokom ni na voljo, tako da absolutna biološka uporabnost rivaroksabana pri otrocih ni znana. Ugotovili so zmanjšanje relativne biološke uporabnosti pri povečanih odmerkih (v mg/kg telesne mase), kar kaže na omejitve absorpcije pri večjih odmerkih, tudi če se jemljejo skupaj s hrano. 15 mg tablete rivaroksabana je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

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

Pediatrična populacija

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

Biotransformacija in izločanje

Pri odraslih se približno dve tretjini uporabljenega odmerka 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 aktivno ledvično sekrecijo.

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

Starejša populacija

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

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

otrocih.

Skupine glede na telesno maso

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

Razlike med etničnimi skupinami

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

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

Okvara jeter

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

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

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

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

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

Okvara ledvic

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

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

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

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

Farmakokinetični podatki za bolnike

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za zdravljenje akutne globoke venske tromboze (GVT) v odmerku 20 mg enkrat na dan, je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega

intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmerki) 215 (22 - 535) oziroma 32 (6 - 239) mikrogramov/l.

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

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

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

n.i. = ni izračunano

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

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat (E468)

natrijev lavrilsulfat (E487)

hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokristalna celuloza (E460)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)

hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdrobljene tablete

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/aluminija v škatli z 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

HDPE vsebnik z za otroke varno belo neprosojno polipropilensko zaporko in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE vsebnik z belo neprosojno polipropilensko navojno zaporko z neprekinjenim navojem in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna nameščenost v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj to lahko povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po dajanju zdrobljene 15-mg ali 20-mg tablete rivaroksabana je potrebna še enteralna prehrana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Španija

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

EU/1/20/1488/024-038

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27,90 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

temno rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL3« na eni strani in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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

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

Pediatrična populacija

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

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

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

- Telesna masa 50 kg ali več
Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.
- Telesna masa od 30 do 50 kg
Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnom odmerku. To je največji dnevni odmerek.

- Za bolnike s telesno maso, manjšo od 30 kg, glejte povzetek glavnih značilnosti drugih zdravil, ki vsebujejo zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo, ki so na voljo na tržišču.

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije
Zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih ter zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih
Zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je $\text{INR} \leq 2,5$.

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

Zamenjava rivaroksabana z antagonistom vitamina K (AVK)

Obstaja možnost za neustrezno antikoagulacijsko zaščito pri zamenjavi rivaroksabana z antagonistom vitamina K. Pri zamenjavi z drugim antikoagulacijskim zdravilom je treba zagotoviti stalno ustrezno antikoagulacijo. Treba je poudariti, da lahko rivaroksaban vpliva na povišanje vrednosti INR. Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba rivaroksaban in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti $\text{INR} \geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi antagonista vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonista vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonista vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se zdravilo Rivaroksaban Accord preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pediatrični bolniki

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z rivaroksabanom

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

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

Zamenjava rivaroksabana s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

Odrasli

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

Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) okvaro ledvic veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara jeter

Uporaba zdravila Rivaroksaban Accord 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 in 5.2). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro jeter ni na voljo.

Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

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

Za pediatrično populacijo se odmerek določi glede na telesno maso.

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

Zdravilo Rivaroksaban Accord se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulant, je treba zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal zdravilo Rivaroksaban Accord tako, kot je predpisano. Pri odločitvi glede uvedbe in trajanja zdravljenja pri bolnikih z načrtovano kardioverzijo je treba upoštevati uveljavljene smernice/priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje.

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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Odrasli

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdrobljene tablete

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

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

Otroci in mladostniki s telesno maso, večjo kot 50 kg

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

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

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

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

Zdrobljene tablete

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo, ki so na voljo na tržišču.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Tveganje za krvavitve

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so lahko vrednosti rivaroksabana v plazmi pomembno povečane (1,6-kratna povprečna vrednost), kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15 - 29 ml/min je pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravilo Rivaroksaban Accord je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana (glejte poglavje 4.5). Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²), saj kliničnih podatkov ni na voljo.

Interakcije z drugimi zdravili

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

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

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

Bolniki z rakom

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

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

Bolniki z umetnimi zaklopkami

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

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

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

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

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

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 antikoagulantmi z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje trombemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omrtvelosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevroaksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. naj bi prejeli antikoagulacijsko zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo 20 mg rivaroksabana v teh stanjih ni.

Za zmanjšanje potencialnega tveganja za krvavitve povezanega z nevraksialno (epiduralno/spinalno) anestezijo ali spinalno punkcijo in sočasno uporabo rivaroksabana, je treba upoštevati farmakokinetični profil rivaroksabana. Vstavev ali odstranitvev epiduralnega katetra ali lumbalno punkcijo je najbolje opraviti, kadar se oceni, da je antikoagulacijski učinek rivaroksabana majhen. Natančen čas, ko je dosežen zadosti majhen antikoagulacijski učinek pri posameznem bolniku, ni znan in ga je treba oceniti glede na nujnost diagnostičnega postopka.

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

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

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

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

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord 20 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

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

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

Starejša populacija

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

Dermatološke reakcije

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

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

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

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

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

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

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

Antikoagulacijska zdravila

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

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

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

Med sočasno uporabo rivaroksabana in midazolama (substrat CYP3A4), digoksina (substrat P-gp), atorvastatina (substrat CYP3A4 in P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili

klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Rivaroksaban niti ne zavira niti ne inducira nobene pomembne izooblike CYP, npr. CYP3A4.

Laboratorijske vrednosti

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost in učinkovitost rivaroksabana pri nosečnicah nista bili dokazani. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da rivaroksaban prehaja skozi placento, je uporaba rivaroksabana med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z rivaroksabanom izogibajo zanositvi.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6.097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3.997	10 mg	39 dni

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučna embolija (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6.790	1. - 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega anti koagulacijskega zdravljenja	329	Na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih za 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 klopido grela ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitve	Anemija
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje venske tromboembolije 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	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov

Indikacija	Katera koli krvavitve	Anemija
novorojenčkah in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega anti koagulacijskega zdravljenja		
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikov-let	2,5 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	

Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitve, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitve v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematomi				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			ezofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)		
Bolezni kože in podkožja				
pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi

Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulanti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdoanevrizma ^C		

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 pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo .

Opis izbranih neželenih učinkov

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

vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih o varnosti iz odprtih, nadzorovanih študij, dveh II. faze in ene III. faze, pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Izsledki glede varnosti za rivaroksaban in primerjalno zdravilo v različnih pediatričnih starostnih skupinah so bili na splošno podobni. Na splošno je bil profil varnosti pri 412 otrocih in mladostnikih, zdravljenih z rivaroksabanom, podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji, in dosleden pri vseh starostnih podskupinah, čeprav je ocena omejena na majhno število bolnikov.

Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi pogosteje poročali o glavobolu (zelo pogosti, 16,7 %), zvišani telesni temperaturi (zelo pogosti, 11,7 %), epistaksi (zelo pogosti, 11,2 %), bruhanju (zelo pogosti, 10,7 %), tahikardiji (pogosti, 1,5 %), povečani vrednosti bilirubina (pogosti, 1,5 %) in povečani vrednosti konjugiranega bilirubina (občasni, 0,7 %). Kot pri odrasli populaciji so menoragijo opazili pri 6,6 % (pogosti) mladostnic po menarhi. Trombocitopenija, ki so jo opazili v obdobju trženja pri odrasli populaciji, je bila v pediatričnih kliničnih študijah pogosta (4,6 %). Pri pediatričnih bolnikih so bili neželeni učinki zdravila pretežno blagi do zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

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

Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *Prothrombin Complex Concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-

FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri odraslih in otrocih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program rivaroksabana je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. V ključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju ROCKET AF je bilo 14.264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan za bolnike z očistkom kreatinina 30 - 49 ml/min) ali v skupino, ki je prejela varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje od 2,0 do 3,0). Povprečni čas zdravljenja je bil 19 mesecev; celotno zdravljenje je trajalo do 41 mesecev.

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

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

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

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

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

Preizkušana populacija	ITT analiza učinkovitosti pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo		
Odmerek zdravila	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan (15 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pojavnost dogodkov (100 bolnikov-let)	razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test za superiornost
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja in vaskularna smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Možganska kap in sistemska embolija izven osrednjega živčevja, vaskularna smrt in miokardni infarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Možganska kap	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Sistemska embolija izven osrednjega živčevja	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miokardni infarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

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

a) skupina preizkušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljena

* nominalno statistično značilno

Poleg III. faze kliničnega preskušanja ROCKET AF je bila izvedena prospektivna, enoskupinska ("single-arm"), postavtorizacijska, neintervencijska odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja vključno s pojavom tromboemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo je bilo vključenih 6.704 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije izven osrednjega živčevja (CNS) v klinični praksi. V študiji XANTUS je bila povprečna vrednost CHADS₂ 1,9, ocena HAS-BLED pa 2,0, v primerjavi s povprečno vrednostjo CHADS₂ in oceno HAS-BLED, ki sta bili v študiji ROCKET AF 3,5 oz. 2,8. Pojavnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnikov-let. Pojavnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnikov-let in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnikov-let. Pojavnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnikov-let.

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban pri več kot 162.000 bolnikih iz štirih držav predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Stopnja pojavnosti ishemične možganske kapi je bila 0,70 (95 % IZ 0,44 - 1,13) na 100 bolniških let. Pri krvavitvah, ki so povzročile hospitalizacijo, je bila pogostnost dogodkov na 100 bolniških let 0,43 (95 % IZ 0,31 - 0,59) za intrakranialno krvavitev, 1,04 (95 % IZ 0,65 - 1,66) za gastrointestinalno krvavitev, 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,53) za urogenitalno krvavitev in 0,40 (95 % IZ 0,25 - 0,65) za druge krvavitve.

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

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

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

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji (PIONEER AF-PCI), izvedeni pri 2.124 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice zaradi primarne aterosklerotične bolezni, so primerjali varnost dveh režimov zdravljenja z rivaroksabanom in enim režimom zdravljenja z antagonistom vitamina K. Bolnike so naključno razdelili po shemi 1:1:1 za skupno 12 mesecev zdravljenja. Bolniki z anamnezo možganske kapi/TIA so bili izključeni.

Skupina 1 je prejela rivaroksaban 15 mg enkrat na dan (10 mg enkrat na dan bolniki z očistkom kreatinina 30 - 49 ml/min) in zaviralec P2Y₁₂. Skupina 2 je prejela rivaroksaban 2,5 mg dvakrat na dan in DAPT (dvojno antiagregacijsko zdravljenje, tj. klopidoгрel 75 mg [ali kakšen drug zaviralec P2Y₁₂] in nizek odmerek acetilsalicilne kisline) 1, 6 ali 12 mesecev, ki mu je sledilo zdravljenje z rivaroksabanom 15 mg (ali 10 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina 30 - 49 ml/min) enkrat na dan in nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Skupina 3 je prejela prilagojene odmerke antagonista vitamina K in DAPT 1, 6 ali 12 mesecev, ki so mu sledili prilagojeni odmerki antagonista vitamina K in nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

Primarni varnostni izid, tj. klinično pomembne krvavitve, so se pojavile pri 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) in 167 (24,0 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3 (razmerje tveganja 0,59; 95 % IZ 0,47 - 0,76; p < 0,001, oziroma razmerje tveganja 0,63; 95 % IZ 0,50 - 0,80; p < 0,001).

Sekundarni končni izid, (ki ga sestavljajo kardiovaskularni dogodki: kardiovaskularna smrt, srčni infarkt ali možganska kap), se je pojavil pri 41 (5,9 %), 36 (5,1 %), in 36 (5,2 %) bolnikih v skupini 1, skupini 2 oziroma skupini 3. Vsak od režimov zdravljenja z rivaroksabanom je pokazal pomembno zmanjšanje klinično pomembnih krvavitev v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice.

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

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana v začetnem in nadaljevalnem zdravljenju akutne GVT in PE ter pri preprečevanju ponovne GVT in PE.

V štiri randomizirana nadzorovana klinična preskušanja III. faze (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension in Einstein Choice) je bilo vključenih več kot 12.800 bolnikov. Dodatno je bila narejena vnaprej določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih preskušanjih je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

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

V kliničnem preskušanju Einstein PE so preučevali 4.832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih preskušanjih Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti. Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE in smrti zaradi vseh vzrokov.

V preskušanju Einstein Choice so pri 3.396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6 - 12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtsko odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban 10 mg enkrat na dan so primerjali s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preizkušana populacija	4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

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

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

Preizkušana populacija	8.281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje tveganja 1,75); razmerje tveganja: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

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

Preglednica 9: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Extension

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

a) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan

* $p < 0,0001$ (superiornost); razmerje tveganja: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

Preizkušana populacija	3.396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan n = 1.107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan n = 1.127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n = 1.131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize

nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje tveganja rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54 - 1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24 - 1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje DVT in PE pri več kot 40.000 bolnikih brez anamneze raka iz štirih držav. Pogostnost dogodkov na 100 bolniških let za simptomatske/klinično očitne VTE/trombembolične dogodke, ki so privedli do hospitalizacije, se je gibala od 0,64 (95 % IZ 0,40 - 0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11 - 2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev, zaradi katerih je prišlo do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23 - 0,42) na 100 bolniških let za intrakranialno krvavitev, 0,89 (95 % IZ 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvavitev, 0,44 (95 % IZ 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvavitev in 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,54) za drugo krvavitev.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

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

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

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

Primarni izid učinkovitosti je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni izid varnosti je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve (CRNMB, clinically relevant non-major

bleeding). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izsledki glede učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

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

Preglednica 11: Izsledki glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

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

Preglednica 12: Izsledki glede varnosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

* SAF = nabor podatkov za analizo varnosti (ang. *safety analysis set*), vsi randomizirani otroci, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila.

Profil učinkovitosti in varnosti rivaroksabana je bil pri pediatrični populaciji z VTE v veliki meri

podoben kot pri odrasli populaciji z GVT/PE, čeprav je bil delež oseb s katero koli krvavitvijo večji pri pediatrični populaciji z VTE v primerjavi z odraslo populacijo z GVT/PE.

Bolniki z visoko tveganim trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje 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 začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov kliničnih preskušanj z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, v eni ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju trombembolij. Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov kliničnih preskušanj z referenčnim zdravilom, ki vsebuje rivaroksaban, za vse skupine pediatrične populacije pri preprečevanju trombembolij (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Naslednje informacije temeljijo na podatkih, pridobljenih pri odraslih.

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

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

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

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

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

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

Biološka uporabnost (AUC in $C_{\max}$) 20 mg rivaroksabana, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

Pediatrična populacija

Otroci so prejeli tablete ali peroralno suspenzijo rivaroksabana med hranjenjem ali takoj po hranjenju ali vnosu hrane z običajno postreženo tekočino za zagotovitev ustreznega odmerjanja pri otrocih. Tako kot pri odraslih se rivaroksaban tudi pri otrocih hitro absorbira po peroralnem dajanju v obliki tablet ali zrnca za peroralno suspenzijo. Razlik v hitrosti absorpcije ali obsegu absorpcije med tabletami in zrnca za peroralno suspenzijo niso opazili.

Farmakokinetičnih podatkov po intravenskem dajanju otrokom ni na voljo, tako da absolutna biološka uporabnost rivaroksabana pri otrocih ni znana. Ugotovili so zmanjšanje relativne biološke uporabnosti pri povečanih odmerkih (v mg/kg telesne mase), kar kaže na omejitve absorpcije pri večjih odmerkih, tudi če se jemljejo skupaj s hrano. 20 mg tablete rivaroksabana je treba jemati s hrano oziroma med hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

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

Pediatrična populacija

Podatkov o vezavi rivaroksabana na plazemske beljakovine, specifične za otroke, ni.

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

Biotransformacija in izločanje

Pri odraslih se približno dve tretjini uporabljenega odmerka 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 aktivno ledvično sekrecijo.

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 obtoku ni. Sistemski očistek rivaroksabana je približno 10 l/uro, kar ga uvršča med snovi z majhnim očistkom. Po intravenski uporabi 1 mg odmerka je razpolovni čas izločanja 4,5 ur. Po peroralni uporabi je izločanje odvisno od hitrosti absorpcije. Rivaroksaban se iz plazme izloči s končnim razpolovnim časom 5 do 9 ur pri mlajših osebah in s končnim razpolovnim časom 11 do 13 ur pri starejših.

Pediatrična populacija

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

Starejša populacija

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

Skupine glede na telesno maso

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

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

Razlike med etničnimi skupinami

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

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

Okvara jeter

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

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

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

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

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

Okvara ledvic

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

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

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

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

Farmakokinetični podatki za bolnike

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban za zdravljenje akutne globoke venske tromboze (GVT) v odmerku 20 mg enkrat na dan, je bila geometrična povprečna koncentracija (90 % napovedanega

intervala odmerjanja) 2 do 4 ure oziroma približno 24 ur po odmerku (v grobem predstavlja največje in najmanjše koncentracije med odmerki) 215 (22 - 535) oziroma 32 (6 - 239) mikrogramov/l.

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

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

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

n.i. = ni izračunano

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

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Pri podganah niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je povezan s farmakološkim delovanjem rivaroksabana (npr. krvavitve).

Embriofetalna toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, multiple svetlejšje lise na površini jeter) in povečana incidenca občasnih malformacij kot tudi spremembe placente so opažali pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja plodov.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdrobljene tablete

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/aluminija v škatli z 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

HDPE vsebnik z za otroke varno belo neprosojno polipropilensko zaporko in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE vsebnik z belo neprosojno polipropilensko navojno zaporko z neprekinjenim navojem in indukcijskim tesnilom. Velikost pakiranja s 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna nameščenost v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po dajanju zdrobljene 15-mg ali 20-mg tablete rivaroksabana je potrebna še enteralna prehrana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/20/1488/040-053

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete
Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20,92 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27,90 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rivaroksaban Accord 15 mg: rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 5,00 mm in z vtisnjenima oznakama »IL« na eni strani in »2« na drugi strani

Rivaroksaban Accord 20 mg: temno rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL3« na eni strani in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE

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

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

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

Rivaroksaban Accord 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Rivaroksaban Accord 20 mg enkrat na dan.

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

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

4-tedensko začetno pakiranje zdravila Rivaroksaban Accord je namenjeno bolnikom, ki bodo od 22. dne dalje prešli z odmerjanja 15 mg dvakrat na dan na odmerjanje 20 mg enkrat na dan (glejte poglavje 6.5).

Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic, pri katerih je bilo določeno odmerjanje 15 mg enkrat na dan od 22. dne dalje, so na voljo druge velikosti pakiranja, ki vsebujejo le 15 mg filmsko obložene tablete (glejte navodila za odmerjanje v spodnjem poglavju Posebne populacije).

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z rivaroksabanom

Pri bolnikih, ki za zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE jemljejo antagoniste vitamina K, je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR - *International Normalized Ratio*) $\leq 2,5$.

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

Zamenjava rivaroksabana z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pri bolnikih, ki prehajajo z rivaroksabana na antagoniste vitamina K, je treba rivaroksaban in antagoniste vitamina K jemati sočasno, dokler niso vrednosti INR $\geq 2,0$. Prva dva dni po uvedbi antagonista vitamina K je treba uporabiti standardni začetni odmerek antagonista vitamina K, nato pa nadaljevati z odmerjanjem antagonista vitamina K glede na vrednosti INR. Medtem ko bolniki prejemajo hkrati rivaroksaban in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana, vendar pa pred naslednjim odmerkom rivaroksabana. Ko se

zdravilo Rivaroksaban Accord preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z rivaroksabanom

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

Zamenjava rivaroksabana s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

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

Za bolnike z zmerno (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) okvaro ledvic veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

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

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

Okvara jeter

Uporaba zdravila Rivaroksaban Accord 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 poglavje 5.2).

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Spol

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje z začetnim pakiranjem zdravila Rivaroksaban Accord se ne sme uporabljati pri otrocih, starih od 0 do 18 let, saj je namenjeno samo za zdravljenje odraslih bolnikov in ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Način uporabe

Zdravilo Rivaroksaban Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

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

Zdrobljene tablete

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitev.

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

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

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Tveganje za krvavitve

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

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

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

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

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

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 Rivaroksaban Accord potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

Interakcije z drugimi zdravili

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord se ne priporoča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje (npr. ketokonazol, itraconazol, 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 poglavje 4.5).

Drugi dejavniki tveganja za krvavitve

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

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

Bolniki z rakom

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

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

Bolniki z umetnimi zaklopkami

Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement). Varnosti in učinkovitosti rivaroksabana niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili da uporaba rivaroksabana zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Rivaroksaban Accord 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 antikoagulantmi z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

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

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

Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Pri bolnikih, ki za preprečevanje trombemboličnih zapletov prejemajo antitrombotike, med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo obstaja tveganje za nastanek epiduralnega ali spinalnega hematoma. Takšni hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za te zaplete se poveča pri pooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Tveganje lahko povečajo tudi travmatska punkcija ali ponavljajoče epiduralne ali spinalne punkcije. Bolnike je treba stalno nadzorovati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omedlečnosti ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevroaksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. naj bi prejeli antikoagulacijsko zaščito. Kliničnih izkušenj z uporabo 15 mg ali 20 mg rivaroksabana v teh stanjih ni.

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

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

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

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 Rivaroksaban Accord 15/20 mg prenehati vsaj 24 ur pred posegom.

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

Starejša populacija

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

Dermatološke reakcije

V obdobju trženja so poročali o hudih kožnih reakcijah, tudi Stevens-Johnsonovem sindromu / toksični epidermalni nekrolizi in sindromu DRESS, ki so bile povezane z uporabo rivaroksabana (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za te reakcije največje na začetku zdravljenja, v večini primerov se reakcije pojavijo v prvih tednih zdravljenja. Zdravljenje z rivaroksabanom je

treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka probčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

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

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

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

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

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

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

Antikoagulacijska zdravila

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

NSAID/zaviralci agregacije trombocitov

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

Med sočasno uporabo rivaroksabana in acetilsalicilne kisline (500 mg) niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Med klopidoogrelom (300-mg začetni odmerek in nato 75-mg vzdrževalni odmerek) in rivaroksabanom (15 mg) ni bilo farmakokinetičnih interakcij. V podskupini bolnikov se je pomembno podaljšal čas krvavitve; sprememba ni bila povezana z agregacijo trombocitov, niti z vrednostjo P-selektina ali receptorja GPIIb/IIIa. Med sočasno uporabo rivaroksabana in NSAID (tudi acetilsalicilne kisline) ali zaviralcev agregacije trombocitov je potrebna previdnost, ker ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

SSRI/SNRI

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

Varfarin

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

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

Laboratorijske vrednosti

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravlila

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

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

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6.097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3.997	10 mg	39 dni
Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT), pljučna embolija (PE) in preprečevanje ponovne GVT in PE	6.790	1. - 21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega anti koagulacijskega zdravljenja	329	Za telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7.750	20 mg	41 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10.225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogeta ali tiklopidina	31 mesecev
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	18.244	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino ali samo 10 mg	47 mesecev
	3.256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje venske tromboembolije 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 antiokagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnikov-let	2,5 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnikov-let	1,4 na 100 bolnikov-let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnikov-let	0,15 na 100 bolnikov-let**
	8,38 na 100 bolnikov-let [#]	0,74 na 100 bolnikov-let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustrezni laboratorijski parametri)	trombocitoza (vključno s povečanim številom trombocitov) ^A , trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema				
	alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem		anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	
Bolezni živčevja				
omotica, glavobol	cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa			
Očesne bolezni				
krvavitev v očesu (tudi krvavitve v očesno veznico)				
Srčne bolezni				
	tahikardija			
Žilne bolezni				
hipotenzija, hematom				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa, hemoptiza			eozinofilna pljučnica	
Bolezni prebavil				
krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih (tudi rektalne krvavitve), bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje ^A , driska, bruhanje ^A	suha usta			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi ^A , povečane vrednosti GGT ^A	zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (z ali brez sočasnega povečanja vrednosti ALT), holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo)	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS	
Bolezni kože in podkožja				

pruritus (tudi občasni primeri generaliziranega pruritusa), osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju	urtikarija			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
bolečine v udih ^A	hemartroza	krvavitve v mišicah		utesnitveni sindrom, sekundarno po krvavitvi
Bolezni sečil				
krvavitve v urogenitalnem traktu (tudi hematurija in menoragija ^B), okvara ledvic (tudi povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi)				odpoved ledvic/ sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi, ki povzroči hipoperfuzijo, nefropatija, povezana z antikoagulantmi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
zvišana telesna temperatura ^A , periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost, astenija)	slabo počutje (tudi oslabelost)	lokaliziran edem ^A		
Preiskave				
	povečane vrednosti LDH ^A , povečane vrednosti lipaze ^A , povečane vrednosti amilaze ^A			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
krvavitev po posegu (tudi pooperativna anemija in krvavitev iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane ^A		vaskularna psevdanevrizma ^C		

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 pogostnost neželenih učinkov ni povečala in niso opazili nobenega novega neželenega učinka na zdravilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo rivaroksabana spremlja večje tveganje za prikrite ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki,

simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rotil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonistom vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjene vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjene vzroka. V nekaterih primerih so kot posledico anemije opazili simptome ishemije srca, kot so bolečine v prsnem košu ali angina pectoris. Pri uporabi rivaroksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantni. Pri vsakem bolniku, ki prejema 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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

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 učinek brez nadaljnjega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supraterepevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več.

Na voljo je specifična protitrombocitna (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 protitrombocitne za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske učinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC - *Prothrombin Complex Concentrate*), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC - *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejema rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri osebah, ki prejema 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 Neoplastin-om, 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 ga ne more uporabljati za meritve učinkov drugih antikoagulacijskih zdravil.

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

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE

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

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

V kliničnem preskušanju Einstein PE so preučevali 4.832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

Prve 3 tedne zdravljenja akutne PE so bolniki prejeli 15 mg rivaroksabana dvakrat na dan, nato pa nadaljevali z odmerkom po 20 mg rivaroksabana enkrat na dan.

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension so preučevali 1.197 bolnikov z GVT ali PE pri preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo dodatnih 6 ali 12 mesecev pri bolnikih, ki so predhodno zaključili 6 ali 12 mesecev zdravljenja zaradi venske tromboembolije odvisno od klinične presoje raziskovalca. Rivaroksaban v odmerku 20 mg enkrat na dan so primerjali s placebom.

V kliničnih preskušanjih Einstein DVT, PE in Extension so uporabili enake predhodno opredeljene primarne in sekundarne izide učinkovitosti. Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE. Sekundarni izid učinkovitosti je bil sestavljen iz ponovne GVT, nesmrtna PE in smrti zaradi vseh vzrokov.

V preskušanju Einstein Choice so pri 3.396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6 - 12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje smrtne ali nesmrtna PE ali nesmrtna ponovne simptomatske GVT ali PE. Bolniki z indikacijo za nadaljevanje terapevtske odmerjane antikoagulacije so bili iz študije izključeni. Zdravljenje je trajalo do 12 mesecev, odvisno od individualnega dneva randomizacije (mediana: 351 dni). Rivaroksaban 20 mg enkrat na dan in rivaroksaban 10 mg enkrat na dan so primerjali s 100 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan.

Primarni izid učinkovitosti je bila ponovna simptomatska VTE, sestavljena iz ponovne GVT ali smrtne ali nesmrtna PE.

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

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

Preglednica 4: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein DVT

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

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

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

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

V kliničnem preskušanju Einstein PE (glejte preglednico 5) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferoren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/antagonisti vitamina K za primarni izid učinkovitosti ($p = 0,0026$ (test za neinferiornost); razmerje tveganja: 1,123 (0,749 - 1,684)). O predhodno opredeljeni čisti klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem tveganja 0,849 (95 % IZ: 0,633 - 1,139), nominalna vrednost $p = 0,275$. INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in 57 %, 62 % in 65 % časa pri 3-, 6-, in 12-mesečih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenci ponovne VTE ($p = 0,082$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje tveganja z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ: 0,277 - 1,484).

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

Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein PE

Preizkušana populacija	4.832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 2.413
Simptomatska ponovna VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomatska ponovna PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomatska ponovna GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomatska PE in GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

Narejena je bila predhodno določena analiza zbranih podatkov iz kliničnih preskušanj Einstein DVT in PE (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz analize zbranih podatkov iz III. faze kliničnih preskušanj Einstein DVT in Einstein PE

Preizkušana populacija	8.281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev n = 4,131
Simptomatska ponovna VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomatska ponovna PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomatska ponovna GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomatska PE in GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)

Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Velike krvavitve	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

V kliničnem preskušanju Einstein Extension (glejte preglednico 7) je bil rivaroksaban boljši od placeba glede na primarni in sekundarni izid učinkovitosti. Primarni varnostni izid (velike krvavitve) je bil neznatno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom. Sekundarni varnostni izid (velike ali klinično pomembne majhne krvavitve) je bil pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom.

Preglednica 7: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Extension

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

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

V študiji Einstein Choice (glejte preglednico 8) sta bila rivaroksaban 20 mg in 10 mg superiorna glede na 100 mg acetilsalicilne kisline za primarni izid učinkovitosti. Glavni varnostni izid (velike krvavitve) je bil podoben za bolnike, zdravljene z rivaroksabanom 20 mg in 10 mg enkrat na dan v primerjavi s 100 mg acetilsalicilne kisline.

Preglednica 8: Izsledki učinkovitosti in varnosti iz III. faze kliničnega preskušanja Einstein Choice

Preizkušana populacija	3.396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan n = 1.107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan n = 1.127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan n = 1.131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrtna PE/smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomatska ponovitev VTE, miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija izven osrednjega živčevja	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Velike krvavitve	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinično pomembne majhne krvavitve	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomatska ponovna VTE ali velika krvavitev (čista klinična korist)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiornost) rivaroksabana 10 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje tveganja = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Poleg III. faze programa EINSTEIN je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5.142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja ali okvara ledvic. S pomočjo predhodno opredeljene stratificirane analize

nagnjenja so bile upoštevane opažene razlike v značilnostih vključenih bolnikov, vendar pa bi kljub temu lahko preostali dejavniki vplivali na izsledke. Prilagojeno razmerje tveganja rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54 - 1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24 - 1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje DVT in PE pri več kot 40.000 bolnikih brez anamneze raka iz štirih držav. Pogostnost dogodkov na 100 bolniških let za simptomatske/klinično očitne VTE/trombembolične dogodke, ki so privedli do hospitalizacije, se je gibala od 0,64 (95 % IZ 0,40 - 0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11 - 2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev, zaradi katerih je prišlo do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23 - 0,42) na 100 bolniških let za intrakranialno krvavitev, 0,89 (95 % IZ 0,67 - 1,17) za gastrointestinalno krvavitev, 0,44 (95 % IZ 0,26 - 0,74) za urogenitalno krvavitev in 0,41 (95 % IZ 0,31 - 0,54) za drugo krvavitev.

Bolniki z visoko tveganjem trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

V randomizirani, odprti multicentrični študiji s slepo presojo opazovanega dogodka, ki so jo sponzorirali raziskovalci, so rivaroksaban primerjali z varfarinom pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ter z visokim tveganjem za trombembolične dogodke (pozitivnih pri vseh treh antifosfolipidnih preiskavah: za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Preskušanje 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

Začetno pakiranje zdravila Rivaroksaban Accord je namenjeno samo za zdravljenje odraslih bolnikov in ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

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

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

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

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

Biološka uporabnost (AUC in C_{max}) 20 mg rivaroksabana, uporabljenega peroralno v obliki zdrobljene tablete pomešane z jabolčno čežano ali raztopljenega v vodi in danega po želodčni sondi pred tekočim obrokom, je bila primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete. Glede na predvidljiv, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil rivaroksabana, je verjetno, da rezultati biološke uporabnosti iz te študije veljajo tudi za manjše odmerke rivaroksabana.

Porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

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

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 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.

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 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 bolnikih z ledvičnim očistkom < 15 ml/min ni na voljo.

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

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

Farmakokinetični podatki za bolnike

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

Farmakokinetično/farmakodinamsko razmerje

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

Pediatrična populacija

Začetno pakiranje zdravila Rivaroksaban Accord je namenjeno samo za zdravljenje odraslih bolnikov in ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

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 placent 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

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdrobljene tablete

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Začetno pakiranje za prve 4 tedene zdravljenja:

Pretisni omot iz prozornega PVC/aluminija v ovitku, ki vsebuje 49 filmsko obloženih tablet:
42 filmsko obloženih tablet zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg in 7 filmsko obloženih tablet
zdravila Rivaroksaban Accord po 20 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdrobljene tablete

Tablete rivaroksabana se lahko zdrobijo in raztopijo v 50 ml vode ter dajo po nazogastrični ali želodčni sondi, ko je potrjena njena pravilna nameščenost v želodcu. Sondo je treba nato prebrizgati z vodo. Ker je absorpcija rivaroksabana odvisna od mesta sproščanja zdravila, je treba preprečiti dajanje rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to povzroči zmanjšano absorpcijo in s tem manjšo izpostavljenost zdravilu. Takoj po dajanju zdrobljene 15-mg ali 20-mg tablete rivaroksabana je potrebna še enteralna prehrana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/20/1488/039

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

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVIL**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripraviti izobraževalno gradivo za vse zdravnike, ki bodo predvidoma predpisovali/uporabljali zdravilo Rivaroksaban Accord. Izobraževalno gradivo je namenjeno povečanju ozaveščenosti o možnem tveganju za krvavitve med zdravljenjem z zdravilom Rivaroksaban Accord in daje navodila za obvladovanje tega tveganja.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za predpisovanje in
- opozorilno kartico za bolnika (besedilo je vključeno v Prilogo III)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom v vseh državah članicah dogovoriti glede vsebine in oblike vodnika za predpisovanje in načrta obveščanja pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva v posamezni državi članici.

Vodnik za predpisovanje mora vsebovati naslednja ključna sporočila o varnosti:

- podroben opis populacij, pri katerih obstaja povečano tveganje za krvavitve
- priporočila o zmanjšanju odmerka pri populacijah s povečanim tveganjem
- navodila glede zamenjave z drugim zdravilom ali prehod na zdravljenje z rivaroksabanom
- pomembnost jemanja tablet po 15 mg oziroma 20 mg skupaj s hrano
- opis ukrepov pri prevelikem odmerjanju
- uporaba koagulacijskih testov in njihova interpretacija
- vsi bolniki morajo biti poučeni
 - o znakih in simptomih krvavitve ter o tem, kdaj poiskati zdravniško pomoč
 - o pomenu upoštevanja navodil za jemanje zdravila
 - o pomembnosti jemanja tablet po 15 mg oziroma 20 mg skupaj s hrano
 - o potrebi, da imajo opozorilno kartico za bolnika, ki je priložena vsakemu pakiranju, vedno pri sebi
 - o tem, da morajo zdravnika pred vsakim kirurškim posegom ali invazivnim posegom obvestiti, da jemljejo zdravilo Rivaroksaban Accord.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo opozorilno kartico za bolnika priložil v vsako pakiranje zdravila; besedilo je vključeno v Prilogo III.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA TABLETE PO 2,5 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/001-008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Rivaroksaban Accord 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 2,5 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 2,5 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) PO 2,5 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 2,5 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 2,5 MG (KOLEDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETAMI)

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 2,5 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA HDPE PLASTENKE ZA TABLETE PO 2,5 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
500 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039

Španija (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/009-011 (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 2,5 mg (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

SN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

NN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA TABLETE PO 10 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 10 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 filmsko obloženih tablet
10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/012-020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivaroksaban Accord 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 10 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 10 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) PO 10 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 10 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 10 MG (KOLEDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETAMI)

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 10 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA HDPE PLASTENKE ZA TABLETE PO 10 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 10 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
500 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/021-023 (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 10 mg (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)
SN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)
NN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA TABLETE PO 15 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
48 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/024-035

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) PO 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 15 MG (KOLEDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETAMI)

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA HDPE PLASTENKE ZA TABLETE PO 15 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
500 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/036-038 (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 15 mg (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)
SN (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)
NN (samo za škatlo, ne za nalepko za plastenko)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA TABLETE PO 20 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/040-050

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 20 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 20 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI (10 x 1 TABLETA, 100 x 1 TABLETA) PO 20 MG

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 20 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE PO 20 MG (KOLEDARSKO PAKIRANJE S 14 TABLETAMI)

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 20 mg tablete
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA HDPE PLASTENKE ZA TABLETE PO 20 MG****1. IME ZDRAVILA**

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
500 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039

Španija (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/051-053 (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rivaroksaban Accord 20 mg (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

SN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

NN (samo za škatlo, ne za nalepko za platenko)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA ZAČETNO PAKIRANJE (ZAČETEK ZDRAVLJENJA) (42 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 15 MG IN 7 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 20 MG) (S PODATKI ZA 'BLUE BOX')

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg
Rivaroksaban Accord 20 mg
filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena rdeča filmsko obložena tableta za 1., 2. in 3. teden vsebuje 15 mg rivaroksabana.
Ena temno rdeča filmsko obložena tableta za 4. teden vsebuje 20 mg rivaroksabana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Eno pakiranje po 49 filmsko obloženih tablet vsebuje:
42 filmsko obloženih tablet po 15 mg rivaroksabana,
7 filmsko obloženih tablet po 20 mg rivaroksabana.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

Začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

To začetno pakiranje je samo za prve 4 tedne zdravljenja.

ODMEREK

1. do 21. dan: ena tableta po 15 mg dvakrat na dan (ena tableta po 15 mg zjutraj in ena zvečer) skupaj s hrano.

od 22. dneva: ena tableta po 20 mg enkrat na dan (vzeta vsak dan ob istem času) skupaj s hrano.

1. do 21. dan: 15 mg, 1 tableta dvakrat na dan (ena tableta po 15 mg zjutraj in ena zvečer) skupaj s hrano.

od 22. dneva: 20 mg, 1 tableta enkrat na dan (vzeta vsak dan ob istem času) skupaj s hrano.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1488/039

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rivaroksaban Accord 15 mg
Rivaroksaban Accord 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**OVITEK ZA ZAČETNO PAKIRANJE (ZAČETEK ZDRAVLJENJA) (42 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 15 MG
IN 7 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 20 MG) (BREZ PODATKOV ZA 'BLUE BOX')**

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg
Rivaroksaban Accord 20 mg
filmsko obložene tablete
rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena rdeča filmsko obložena tableta za 1., 2. in 3. teden vsebuje 15 mg rivaroksabana.
Ena temno rdeča filmsko obložena tableta za 4. teden vsebuje 20 mg rivaroksabana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Eno pakiranje po 49 filmsko obloženih tablet vsebuje:
42 filmsko obloženih tablet po 15 mg rivaroksabana,
7 filmsko obloženih tablet po 20 mg rivaroksabana.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

Začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

To začetno pakiranje je samo za prve 4 tedne zdravljenja.

1. do 21. dan: 15 mg, 1 tableta dvakrat na dan (ena tableta po 15 mg zjutraj in ena zvečer) skupaj s hrano.
od 22. dneva: 20 mg, 1 tableta enkrat na dan (vzeta vsak dan ob istem času) skupaj s hrano.

ODMEREK in SHEMA ODMERJANJA

1. do 21. dan: ena tableta po 15 mg dvakrat na dan (ena tableta po 15 mg zjutraj in ena zvečer).
od 22. dneva: ena tableta po 20 mg enkrat na dan (vzeta vsak dan ob istem času).

Začetno zdravljenje Rivaroksaban Accord 15 mg dvakrat na dan prve 3 tedne
Nadaljevanje zdravljenja Rivaroksaban Accord 20 mg enkrat na dan od 4. tedna dalje Glede nadaljevanja zdravljenja se posvetujte z zdravnikom.
Jemanje skupaj s hrano.

Rivaroksaban Accord 15 mg

začetek zdravljenja

15 mg

dvakrat na dan

začetek

1. TEDEN, 2. TEDEN, 3. TEDEN

DAN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

simbol sonca

simbol lune

Sprememba odmerjanja

Rivaroksaban Accord 20 mg

20 mg

enkrat na dan

vzeto vsak dan ob istem času

dan spremembe zdravljenja

4. TEDEN

DAN 22 DAN 23 DAN 24 DAN 25 DAN 26 DAN 27 DAN 28

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

**PRETISNI OMOT ZA ZAČETNO PAKIRANJE (ZAČETEK ZDRAVLJENJA) V OVITKU
(42 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 15 MG IN 7 FILMSKO OBLOŽENIH TABLET PO 20 MG)**

1. IME ZDRAVILA

Rivaroksaban Accord 15 mg
Rivaroksaban Accord 20 mg
rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

Opozorilna kartica za bolnika

Accord

Rivaroksaban Accord **2,5 mg** (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku)

Rivaroksaban Accord **10 mg** (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku)

Rivaroksaban Accord **15 mg** (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku)

Rivaroksaban Accord **20 mg** (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku)

- ♦ **To kartico imejte vedno pri sebi.**
- ♦ **Preden začnete katero koli zdravljenje, pokažite kartico vsakemu zdravniku ali zobozdravniku.**

Uporabljam zdravilo Rivaroksaban Accord (rivaroksaban) proti strjevanju krvi

Ime in priimek:

Naslov:

Datum rojstva:

Telesna masa:

Druga zdravila/bolezni:

V nujnem primeru obvestite:

Ime in priimek zdravnika:

Telefon zdravnika:

Žig zdravnika:

Obvestite tudi:

Ime in priimek:

Telefon:

Sorodstveno razmerje:

Informacije za zdravnika:

- ♦ Določanje vrednosti INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulacijskega učinka zdravila Rivaroksaban Accord, zato ga ne uporabljajte.

Kaj moram vedeti o zdravilu Rivaroksaban Accord?

- ♦ Zdravilo redči kri, kar preprečuje nastajanje nevarnih krvnih strdkov.
- ♦ Pri jemanju zdravila Rivaroksaban Accord natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Za zagotovitev največje možne zaščite pred nastajanjem krvnih strdkov **nikoli ne izpustite ali pozabite vzeti odmerka zdravila.**
- ♦ Ne prenehajte jemati zdravila Rivaroksaban Accord, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko tveganje za nastanek krvnih strdkov poveča.
- ♦ Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rivaroksaban Accord obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- ♦ Pred katerim koli kirurškim posegom ali invazivnim postopkom obvestite zdravnika, da jemljete zdravilo Rivaroksaban Accord.

Kdaj naj se posvetujem z zdravnikom?

Pri uporabi zdravil za redčenje krvi, kot je zdravilo Rivaroksaban Accord, je pomembno, da poznate njegove možne neželene učinke.

Najpogostejši neželeni učinek je krvavitve. Če veste, da pri vas obstaja tveganje za krvavitve, ne začnite z jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord, dokler se ne posvetujete z zdravnikom. Takoj obvestite zdravnika, če imate znake ali simptome krvavitve, kot so:

- ♦ bolečina
- ♦ oteklina ali neprijeten občutek
- ♦ glavobol, omotica ali oslabelost

- ♦ neobičajne modrice, krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni, ureznine, pri katerih dolgo traja, da se krvavitev ustavi
- ♦ menstrualne krvavitve ali krvavitve iz nožnice, ki so močnejše kot običajno
- ♦ kri v seču, ki je zato lahko rožnat ali rjavkast, rdeče ali črno blato
- ♦ izkašljevanje ali bruhanje krvi ali vsebine, podobne kavni usedlini

Kako naj jemljem zdravilo Rivaroksaban Accord?

- ♦ Za zagotovitev ustrezne zaščite
 - lahko zdravilo Rivaroksaban Accord 2,5 mg jemljete s hrano ali brez nje
 - lahko zdravilo Rivaroksaban Accord 10 mg jemljete s hrano ali brez nje
 - morate zdravilo Rivaroksaban Accord 15 mg jemati skupaj s hrano
 - morate zdravilo Rivaroksaban Accord 20 mg jemati skupaj s hrano

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rivaroksaban Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete

rivaroksaban

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord
3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rivaroksaban Accord ste prejeli, ker

- so pri vas ugotovili akutni koronarni sindrom (skupina stanj, ki vključuje srčni infarkt in nestabilno angino pectoris (huda bolečina v prsnem košu)). Za akutni koronarni sindrom je značilno povečanje določenih vrednosti v izvidih krvnih preiskav za ugotavljanje delovanja srca.
Zdravilo Rivaroksaban Accord pri odraslih zmanjša tveganje za ponovni srčni infarkt ali zmanjša tveganje za smrt zaradi bolezni, povezane s srcem ali krvnimi žilami.
Zdravnik vam ne bo predpisal samo zdravila Rivaroksaban Accord. Zdravnik vam bo svetoval, da poleg zdravila Rivaroksaban Accord jemljete tudi:
 - acetilsalicilno kislino ali
 - acetilsalicilno kislino in klopido­grel ali tiklopidin.ali
- imate ugotovljeno visoko tveganje za nastanek krvnega strdka zaradi koronarne bolezni ali periferne arterijske bolezni, ki povzroča simptome.
Zdravilo Rivaroksaban Accord zmanjša tveganje nastanka krvnih strdkov pri odraslih (aterotrombotični dogodki).
Zdravnik vam bo naročil, da poleg zdravila Rivaroksaban Accord jemljete tudi acetilsalicilno kislino.
Če zdravilo Rivaroksaban Accord prejmete po posegu za širitev zožene ali zamašene arterije na spodnji okončini za ponovno vzpostavitev krvnega pretoka, vam bo zdravnik v nekaterih primerih morda predpisal tudi klopido­grel, ki ga boste kratek čas jemali poleg acetilsalicilne kisline.

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje učinkovino rivaroksaban in spada v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. Deluje tako, da zavre faktor strjevanja krvi (faktor Xa) in tako zmanjša nastajanje krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če prekomerno krvavite,
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (npr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh)
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate akutni koronarni sindrom in ste predhodno imeli krvavitev ali krvni strdek v možganih (možgansko kap),
- če imate bolezen jeter, ki lahko poveča tveganje za krvavitve,
- če ste noseči ali dojite,
- če imate koronarno bolezen ali periferno arterijsko bolezen in ste že imeli krvavitev v možganih (možgansko kap) ali če je prišlo do zapore malih arterij, ki dovajajo kri v globoka tkiva možganov (lakunarna možganska kap), ali če ste imeli krvni strdek v možganih (ishemična, nelakunarna možganska kap) v zadnjem mesecu.

Ne vzemite zdravila Rivaroksaban Accord in obvestite zdravnika, če kaj od naštetega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivaroksaban Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravila Rivaroksaban Accord se ne sme uporabljati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov, kot so npr. prasugrel ali tikagrelor, izjemi sta acetilsalicilna kislina in klopidoogrel/tiklopidin.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord

- če pri vas obstaja večje tveganje za krvavitve, kar bi lahko bilo v primerih kot so:
 - huda bolezen ledvic, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki učinkuje v vašem telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), če ste zamenjali antikoagulacijsko zdravljenje ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord«)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ni urejen z zdravili
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzroči krvavitve, npr. vnetje črevesne ali želodčne sluznice, vnetje požiralnika (ezofagusa) zaradi npr. gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezni, pri kateri se vsebina želodca vrača nazaj v požiralnik) ali tumorji v želodcu, črevesju, genitalnem traktu ali sečilih
 - težave z ožiljem na očesnem ozadju (retinopatija)
 - bolezen pljuč, pri kateri so bronhiji razširjeni in napolnjeni z gnojnim izmečkom (bronhiektazije) ali predhodne krvavitve v pljučih
 - če ste starejši kot 75 let
 - če tehtate manj kot 60 kg
 - če imate koronarno bolezen s hudim simptomatskim popuščanjem srca.
- če imate umetno srčno zaklopko
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je potreben skrben nadzor.

Če je pri vas potreben kirurški poseg:

- Zelo pomembno je, da zdravilo Rivaroksaban Accord pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam je svetoval zdravnik.
- Če kirurški poseg vključuje vstavev katetra ali dajanje injekcije v hrbtenični kanal (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali lajšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da vzamete zdravilo Rivaroksaban Accord pred ali po injekciji ali odstranitvi katetra natančno takrat, kot vam je svetoval zdravnik
 - takoj obvestite zdravnika, če občutite mravljinčenje ali šibkost v nogah ali imate po anesteziji težave z odvajanjem blata ali vode, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord **se ne priporoča pri osebah, mlajših od 18 let.** Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

- **Če jemljete**
 - katero od zdravil proti glivičnim okužbam (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), razen če jih uporabljate samo na koži,
 - tablete ketokonazola (ki se uporabljajo za zdravljenje Cushingovega sindroma – stanje, ko v telesu nastaja preveč kortizola)
 - katero od zdravil proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin),
 - nekatera zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir),
 - druga zdravila proti strjevanju krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagoniste vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol), prasugrel in tikagrelor (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi")
 - protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (npr. naproksen ali acetilsalicilno kislino),
 - dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega ritma,
 - nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) ali zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko poveča. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da pri vas obstaja povečano tveganje za razjede želodca ali črevesja, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- **Če jemljete**
 - zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji,
 - antibiotik rifampicin.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rivaroksaban Accord lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Ne vozite, ne kolesarite, ne uporabljajte nobenega orodja in ne upravljajte strojev, če se vam pojavijo ti simptomi.

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kolikšen odmerek zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je ena tableta po 2,5 mg dvakrat na dan. Zdravilo Rivaroksaban Accord vzemite vsak dan ob približno istem času (na primer eno tableto zjutraj in eno zvečer). To zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Rivaroksaban Accord. Tableto lahko tik pred jemanjem zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano.

Po potrebi boste prejeli zdrobljeno tableto zdravila Rivaroksaban Accord tudi po želodčni sondi.

Zdravnik vam ne bo predpisal samo zdravila Rivaroksaban Accord.

Zdravnik vam bo svetoval, da poleg zdravila Rivaroksaban Accord jemljite tudi acetilsalicilno kislino.

Če boste zdravilo Rivaroksaban Accord prejeli po akutnem koronarnem sindromu, vam bo zdravnik morda svetoval, da jemljite tudi tiklopidin.

Če zdravilo Rivaroksaban Accord prejmete po posegu za širitev zožene ali zamašene arterije na spodnji okončini za ponovno vzpostavitev krvnega pretoka, vam bo zdravnik morda predpisal tudi klopidoogrel, ki ga boste kratek čas jemali poleg acetilsalicilne kisline.

Zdravnik vam bo svetoval, koliko zdravila morate vzeti (običajno med 75 do 100 mg acetilsalicilne kisline na dan ali dnevni odmerek 75 do 100 mg acetilsalicilne kisline in dnevni odmerek 75 mg klopidoogrela ali standardni dnevni odmerek tiklopidina).

Kdaj morate začeti jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord po akutnem koronarnem sindromu morate začeti čimprej po stabilizaciji akutnega koronarnega sindroma, najprej 24 ur po sprejemu v bolnišnico in takrat, ko se parenteralno antikoagulacijsko zdravljenje (z injekcijami) običajno ukine.

Če imate diagnozo koronarne bolezni ali periferne arterijske bolezni, vam bo zdravnik svetoval, kdaj začnete zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord.

Zdravnik bo odločil, kako dolgo morate nadaljevati z zdravljenjem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivaroksaban Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Rivaroksaban Accord, se takoj posvetujte z zdravnikom. Prevelika količina zdravila Rivaroksaban Accord poveča tveganje za krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če izpustite odmerek, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Zdravilo Rivaroksaban Accord jemljite redno in dokler vam ga zdravnik predpisuje.

Ne prenehajte jemati zdravila Rivaroksaban Accord, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate jemati to zdravilo, se bo morda povečalo tveganje za ponovni srčni infarkt, možgansko kap ali za smrt zaradi bolezni, povezane s srcem ali krvnimi žilami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Rivaroksaban Accord povzroči krvavitve, ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Obsežna krvavitev lahko povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka (šok). V nekaterih primerih te krvavitve niso očitne.

Takoj obvestite zdravnika, če se bo pri vas pojavil kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- **Znaki krvavitve**

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (simptomi lahko vključujejo glavobol, enostransko šibkost, bruhanje, epileptične napade, zmanjšano raven zavesti in tog vrat.
Gre za resno stanje, kjer je potrebna nujna medicinska pomoč. Takoj poišči te zdravniško pomoč!),
- dolgotrajna ali obsežna krvavitev,
- huda oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol, otekanje brez jasnega vzroka, zasoplost, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval ali da bo spremenil zdravljenje.

- **Znaki hudih kožnih reakcij**

- obsežen, intenziven kožni izpuščaj, mehurji ali spremembe na sluznicah, tj. v ustih ali na očeh (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
 - reakcija na zdravilo, ki povzroča izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, vnetje notranjih organov, nepravilnosti v izvidih krvnih preiskav in sistemsko bolezen (sindrom DRESS).
- Ti neželeni učinki so zelo redki (pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

- **Znaki hudih alergijskih reakcij**

- oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem; nenadno znižanje krvnega tlaka.
- Hude alergijske reakcije so zelo redke (anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) in občasne (angioedem in alergijski edem; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Pregled možnih neželenih učinkov

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in oslabelost ali zasoplost
- krvavitev v želodcu ali črevesju, krvavitev iz sečil in spolovil (vključno s krvjo v seču in močno menstrualno krvavitvijo), krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni
- krvavitev v očesu (tudi krvavitve iz beločnice)
- krvavitve v tkiva ali telesne votline (hematomi, modrice)
- izkašljevanje krvi
- kožne krvavitve in krvavitve v podkožju
- krvavitev po kirurškem posegu

- izcejanje krvi ali tekočine iz kirurške rane
- otekanje okončin
- bolečine v okončinah
- moteno delovanje ledvic (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v želodcu, prebavne motnje, slabost ali bruhanje, zaprtje, driska
- nizek krvni tlak (simptomi so lahko občutek vrtooglavice ali omedlevice pri vstajanju)
- splošna oslabelost in pomanjkanje energije (oslabelost, utrujenost), glavobol, omotica
- osip, srbenje kože
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti nekaterih jetrnih encimov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (glejte zgoraj, znaki krvavitve)
- krvavitev v sklep, kar povzroča bolečino in oteklost
- trombocitopenija (majhno število trombocitov, tj. celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- alergijske reakcije, vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami
- moteno delovanje jeter (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti bilirubina, nekaterih encimov trebušne slinavke ali jetrnih encimov ali povečano število trombocitov
- omedlevica
- slabo počutje
- pospešen srčni utrip
- suha usta
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvavitev v mišico
- holestaza (zastoj žolča), hepatitis vključno s poškodbo jetrnih celic (vnetje jeter vključno s poškodbo jeter)
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- lokalizirana oteklina
- nabiranje krvi (hematom) v dimljah kot zaplet po posegu na srcu s katetrom, ki je vstavljen v vašo stegensko arterijo (psevdoanevrizma)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- kopičenje eozinofilcev, vrste belih granulocitnih krvnih celic, ki povzročajo vnetje v pljučih (eozinofilna pljučnica)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- odpoved ledvic po hudi krvavitvi
- krvavitev znotraj ledvice, včasih s prisotnostjo krvi v urinu, ki povzroči, da ledvice ne delujejo pravilno
- povečan pritisk v mišicah nog in rok po krvavitvi, kar lahko povzroči bolečino, oteklost, spremenjeno občutljivost, odrevenelost ali paralizo (utesnitveni sindrom po krvavitvi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdrobljene tablete

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivaroksaban Accord

- Učinkovina je rivaroksaban. Ena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Rivaroksaban Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Rivaroksaban Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete so svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in vtisnjeno oznako »IL4« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Rivaroksaban Accord filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz prozornega PVC/aluminija in so na voljo:

- v pretisnih omotih po 28, 56, 98, 100, 168 ali 196 tablet ali
- v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

Rivaroksaban Accord filmsko obložene tablete so na voljo tudi v plastenkah HDPE s 30, 90 ali 500 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rivaroksaban Accord 10 mg filmsko obložene tablete

rivaroksaban

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord
3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje učinkovino rivaroksaban in se uporablja pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Zdravnik vam je to zdravilo predpisal, ker ste po kirurškem posegu bolj ogroženi za nastanek krvnih strdkov,
- zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog (globoka venska tromboza) in v krvnih žilah vaših pljuč (pljučna embolija) ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah vaših nog in/ali pljučih (pljučna embolija).

Zdravilo Rivaroksaban Accord spada v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. Deluje tako, da zavre faktor strjevanja krvi (faktor Xa) in tako zmanjša nastajanje krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če prekomerno krvavite,
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (npr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh),
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki lahko poveča tveganje za krvavitve,
- če ste noseči ali dojite.

Ne vzemite zdravila Rivaroksaban Accord in obvestite zdravnika, če kaj od naštetega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivaroksaban Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord

- če pri vas obstaja večje tveganje za krvavitve, kar bi lahko bilo v primerih kot so:
 - zmerne do hude bolezni ledvic, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki učinkuje v vašem telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), če ste zamenjali antikoagulacijsko zdravljenje ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord«)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ni urejen z zdravili
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzroči krvavitve, npr. vnetje črevesne ali želodčne sluznice, vnetje požiralnika (ezofagusa) zaradi npr. gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezen, pri kateri se vsebina želodca vrača nazaj v požiralnik) ali tumorji v želodcu, črevesju, genitalnem traktu ali sečilih
 - težave z ožiljem na očesnem ozadju (retinopatija)
 - bolezen pljuč, pri kateri so bronhiji razširjeni in napolnjeni z gnojnim izmečkom (bronhiektazije) ali predhodne krvavitve v pljuči
- če imate umetno srčno zaklopko
- če je zdravnik potrdil, da je vaš krvni tlak nestabilen ali če je načrtovano drugo zdravljenje ali kirurški poseg za odstranitev krvnega strdka iz vaših pljuč
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je potreben skrben nadzor.

Če je pri vas potreben kirurški poseg

- Zelo pomembno je, da zdravilo Rivaroksaban Accord pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam ga je svetoval zdravnik.
- Če kirurški poseg vključuje vstavev katetra ali dajanje injekcije v hrbtenični kanal (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da zdravilo Rivaroksaban Accord vzamete natančno tako, kot vam je svetoval zdravnik,
 - takoj obvestite zdravnika, če občutite mravljinčenje ali šibkost v nogah ali imate po anesteziji težave z odvajanjem blata ali vode, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord se **ne priporoča pri osebah, mlajših od 18 let.** Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

- Če jemljete

- katero od zdravil proti glivičnim okužbam (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), razen če jih uporabljate samo na koži,
- tablete ketokonazola (ki se uporabljajo za zdravljenje Cushingovega sindroma – stanje, ko v telesu nastaja preveč kortizola)
- katero od zdravil proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir),
- druga zdravila proti strjevanju krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagoniste vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol),
- protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (npr. naproksen ali acetilsalicilna kislina),

- dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega ritma,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) ali zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*)).

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko poveča. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da pri vas obstaja povečano tveganje za razjede želodca ali črevesja, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- **Če jemljete**

- zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji,
- antibiotik rifampicin.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord in ali je potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rivaroksaban Accord lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Ne vozite, ne kolesarite, ne uporabljajte nobenega orodja in ne upravljajte strojev, če se vam pojavijo ti simptomi.

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kolikšen odmerek zdravila morate vzeti

- Za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord 10 mg enkrat na dan.
- Za zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog in krvnih strdkov v krvnih žilah vaših pljuč ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov Po vsaj 6 mesecih zdravljenja krvnih strdkov je priporočeni odmerek ena tableta po 10 mg enkrat na dan ali ena tableta po 20 mg enkrat na dan. Zdravnik vam je predpisal zdravilo Rivaroksaban Accord 10 mg enkrat na dan.

Najbolje je, če tableto zaužijete z vodo.

Zdravilo Rivaroksaban Accord lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Rivaroksaban Accord. Tableto lahko tik pred jemanjem zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano.

Po potrebi boste prejeli zdrobljeno tableto zdravila Rivaroksaban Accord tudi po želodčni sondi.

Kdaj morate vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

Vsak dan zaužijte po eno tableto, dokler vam zdravnik ne bo svetoval, da zdravilo prenehate jemati.

Najbolje je, če tablete jemljete vsak dan ob istem času, da jih ne boste pozabili vzeti.

Zdravnik bo odločil, kako dolgo morate nadaljevati z zdravljenjem.

Za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena:

Prvo tableto vzemite 6 do 10 ur po kirurškem posegu.

Če ste imeli velik kirurški poseg na kolku, boste tablete običajno jemali 5 tednov.

Če ste imeli velik kirurški poseg na kolenu, boste tablete običajno jemali 2 tedna.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivaroksaban Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Rivaroksaban Accord, se takoj posvetujte z zdravnikom. Prevelika količina zdravila Rivaroksaban Accord poveča tveganje za krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Naslednjo tableto vzemite naslednji dan, potem pa nadaljujte z jemanjem ene tablete enkrat na dan kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne prenehajte jemati zdravila Rivaroksaban Accord, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Rivaroksaban Accord preprečuje nevarne zaplete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Rivaroksaban Accord povzroči krvavitve, ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Obsežna krvavitev lahko povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka (šok). V nekaterih primerih te krvavitve niso očitne.

Takoj obvestite zdravnika, če se bo pri vas pojavil kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- **Znaki krvavitev**

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (simptomi lahko vključujejo glavobol, enostransko šibkost, bruhanje, epileptične napade, zmanjšano raven zavesti in tog vrat.
Gre za resno stanje, kjer je potrebna nujna medicinska pomoč. Takoj poišči te zdravniško pomoč!),
- dolgotrajna ali obsežna krvavitev,
- huda oslabeledost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol, otekanje brez jasnega vzroka, zasoplost, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval ali da bo spremenil zdravljenje.

- **Znaki hudih kožnih reakcij**

- obsežen, intenziven kožni izpuščaj, mehurji ali spremembe na sluznicah, tj. v ustih ali na očeh (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
- reakcija na zdravilo, ki povzroča izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, vnetje notranjih organov, krvne nepravilnosti in sistemsko bolezen (sindrom DRESS).

Ti neželeni učinki so zelo redki (pri največ 1 od 10.000 ljudi).

- **Znaki hudih alergijskih reakcij**

- oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem; nenadno znižanje krvnega tlaka.

Hude alergijske reakcije so zelo redke (anafilahtične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) in občasne (angioedem in alergijski edem; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Pregled možnih neželenih učinkov

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in oslabelost ali zasoplost
- krvavitev v želodcu ali črevesju, krvavitev iz sečil in spolovil (vključno s krvjo v seču in močno menstrualno krvavitvijo), krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni
- krvavitev v očesu (tudi krvavitve iz beločnice)
- krvavitve v tkiva ali telesne votline (hematomi, modrice)
- izkašljevanje krvi
- kožne krvavitve in krvavitve v podkožju
- krvavitev po kirurškem posegu
- izcejanje krvi ali tekočine iz kirurške rane
- otekanje okončin
- bolečine v okončinah
- moteno delovanje ledvic (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v želodcu, prebavne motnje, slabost ali bruhanje, zaprtje, driska
- nizek krvni tlak (simptomi so lahko občutek vrtočlavice ali omedlevice pri vstajanju)
- splošna oslabelost in pomanjkanje energije (oslabelost, utrujenost), glavobol, omotica
- osip, srbenje kože
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti nekaterih jetrnih encimov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (glejte zgoraj, znaki krvavitev)
- krvavitev v sklep, kar povzroča bolečino in oteklost
- trombocitopenija (majhno število trombocitov, tj. celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- alergijske reakcije, vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami
- moteno delovanje jeter (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti bilirubina, nekaterih encimov trebušne slinavke ali jetrnih encimov ali povečano število trombocitov
- omedlevica
- slabo počutje
- pospešen srčni utrip
- suha usta
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvavitev v mišico
- holestaza (zastoj žolča), hepatitis vključno s poškodbo jetrnih celic (vnetje jeter vključno s poškodbo jeter)
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- lokalizirana oteklina

- nabiranje krvi (hematom) v dimljah kot zaplet po posegu na srcu s katetrom, ki je vstavljen v vašo stegensko arterijo (psevdoanevrizma)

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- kopičenje eozinofilcev, vrste belih granulocitnih krvnih celic, ki povzročajo vnetje v pljučih (eozinofilna pljučnica)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- odpoved ledvic po hudi krvavitvi
- krvavitev znotraj ledvice, včasih s prisotnostjo krvi v urinu, ki povzroči, da ledvice ne delujejo pravilno
- povečan pritisk v mišicah nog in rok po krvavitvi, kar lahko povzroči bolečino, oteklost, spremenjeno občutljivost, odrevenelost ali paralizo (utesnitveni sindrom po krvavitvi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdrobljene tablete

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivaroksaban Accord

- Učinkovina je rivaroksaban. Ena tableta vsebuje 10 mg rivaroksabana.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Rivaroksaban Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Rivaroksaban Accord 10 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate do rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in vtisnjeno oznako »IL1« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Rivaroksaban Accord filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz prozornega PVC/aluminija in so na voljo:

- v pretisnih omotih po 5, 10, 14, 28, 30, 98 ali 100 tablet ali
- v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

Rivaroksaban Accord filmsko obložene tablete so na voljo tudi v plastenkah HDPE s 30, 90 ali 500 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete

rivaroksaban

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord
3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje učinkovino rivaroksaban in se uporablja pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v možganih (možganska kap) in v drugih krvnih žilah v vašem telesu, če imate motnjo srčnega ritma, imenovano nevalvularna atrijska fibrilacija,
- zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog (globoka venska tromboza) in v krvnih žilah vaših pljuč (pljučna embolija) ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah vaših nog in/ali pljučih (pljučna embolija).

Zdravilo Rivaroksaban Accord se pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, s telesno maso 30 kg ali več, uporablja za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v venah ali krvnih žilah pljuč po vsaj 5-dnevnem začetnem zdravljenju z zdravili za injiciranje za zdravljenje krvnih strdkov.

Zdravilo Rivaroksaban Accord spada v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. Deluje tako, da zavre faktor strjevanja krvi (faktor Xa) in tako zmanjša nastajanje krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če prekomerno krvavite,
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (npr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh),
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki lahko poveča tveganje za krvavitve,
- če ste noseči ali dojite.

Ne vzemite zdravila Rivaroksaban Accord in obvestite zdravnika, če kaj od naštetega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivaroksaban Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord

- če pri vas obstaja večje tveganje za krvavitve, kar bi lahko bilo v primerih, kot so:
 - huda bolezen ledvic pri odraslih ter zmerna ali huda bolezen ledvic pri otrocih in mladostnikih, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki učinkuje v vašem telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban ali heparin), če ste zamenjali antikoagulacijsko zdravljenje ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord«)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ni urejen z zdravili
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzroči krvavitve, npr. vnetje črevesne ali želodčne sluznice, vnetje požiralnika (ezofagusa) zaradi npr. gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezen, pri kateri se vsebina želodca vrača nazaj v požiralnik) ali tumorji v želodcu, črevesju, genitalnem traktu ali sečilih
 - težave z ožiljem na očesnem ozadju (retinopatija)
 - bolezen pljuč, pri kateri so bronhiji razširjeni in napolnjeni z gnojnim izmečkom (bronhiektazije) ali predhodne krvavitve v pljučih
- če imate umetno srčno zaklopko
- če je zdravnik potrdil, da je vaš krvni tlak nestabilen ali če je načrtovano drugo zdravljenje ali kirurški poseg za odstranitev krvnega strdka iz vaših pljuč
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je potreben skrben nadzor.

Če je pri vas potreben kirurški poseg

- Zelo pomembno je, da zdravilo Rivaroksaban Accord pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam ga je svetoval zdravnik.
- Če kirurški poseg vključuje vstavev katetra ali dajanje injekcije v hrbtenični kanal (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali lajšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da vzamete zdravilo Rivaroksaban Accord pred ali po injekciji ali odstranitvi katetra natančno takrat, kot vam je svetoval zdravnik
 - takoj obvestite zdravnika, če občutite mravljinčenje ali šibkost v nogah ali imate po anesteziji težave z odvajanjem blata ali vode, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Rivaroksaban Accord **se ne priporoča pri otrocih s telesno maso, manjšo od 30 kg.** Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila Rivaroksaban Accord pri otrocih in mladostnikih za indikacije, ki so odobrene za odrasle.

Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

- Če jemljete

- katero od zdravil proti glivičnim okužbam (npr. flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol), razen če jih uporabljate samo na koži,
- tablete ketokonazola (ki se uporabljajo za zdravljenje Cushingovega sindroma – stanje, ko v telesu nastaja preveč kortizola)
- katero od zdravil proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin),

- nekatera zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir),
- druga zdravila proti strjevanju krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagoniste vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol),
- protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (npr. naproksen ali acetilsalicilna kislina),
- dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega ritma,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) ali zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko poveča. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da pri vas obstaja povečano tveganje za razjede želodca ali črevesja, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- **Če jemljete**

- zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji,
- antibiotik rifampicin.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord in ali je potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rivaroksaban Accord lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Ne vozite, ne kolesarite, ne uporabljajte nobenega orodja in ne upravljajte strojev, če se vam pojavijo ti simptomi.

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Rivaroksaban Accord jemljite skupaj s hrano.

Najbolje je, če tableto(-e) zaužijete z vodo.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Rivaroksaban Accord. Tableto lahko tik pred jemanjem zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano. Takoj po zaužitju te mešanice pojejte še nekaj hrane.

Po potrebi boste prejeli zdrobljeno tableto zdravila Rivaroksaban Accord tudi po želodčni sondi.

Kolikšen odmerek zdravila morate vzeti

• Odrasli

- za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v možganih (možganska kap) in v drugih krvnih žilah v vašem telesu
Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord po 20 mg enkrat na dan.
Če imate težave z ledvicami, se lahko odmerek zmanjša na eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg enkrat na dan.

Če je pri vas potreben poseg za odpravo zapore krvne žile v srcu (t.i. perkutana koronarna intervencija – PCI z vstavitvijo žilne opornice), so podatki o zmanjšanju odmerka na eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord 15 mg enkrat na dan (ali na eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord 10 mg enkrat na dan v primeru, da vaše ledvice ne delujejo pravilno) skupaj z antitrombotikom, kot je klopidogetrel, omejeni.

- za zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog in krvnih strdkov v krvnih žilah vaših pljuč ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov
Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg dvakrat na dan prve 3 tedne. Po 3 tednih pa je priporočeni odmerek ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord po 20 mg enkrat na dan. Po vsaj 6 mesecih zdravljenja krvnih strdkov se lahko zdravnik odloči, da se zdravljenje nadaljuje z eno tableto po 10 mg enkrat na dan ali z eno tableto po 20 mg enkrat na dan.
Če imate težave z ledvicami in jemljete po eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord 20 mg enkrat na dan, se po 3 tednih zdravnik lahko odloči za zdravljenje z manjšim odmerkom – eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg enkrat na dan, če je tveganje za krvavitve večje kot tveganje za nastanek krvnega strdka.

• Otroci in mladostniki

- Odmerek zdravila Rivaroksaban Accord je odvisen od telesne mase in ga izračuna zdravnik.
- Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike s **telesno maso od 30 kg, vendar manjšo od 50 kg**, je ena tableta **zdravila Rivaroksaban Accord 15 mg** enkrat na dan.
- Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike s **telesno maso 50 kg ali več** je ena tableta **zdravila Rivaroksaban Accord 20 mg** enkrat na dan.

Vsak odmerek zdravila Rivaroksaban Accord vzemite s pijačo (vodo ali sokom) med obrokom.

Tablete jemljite vsak dan ob približno istem času. Smiselno si je nastaviti opomnik za jemanje tablet. Za starše in skrbnike: bodite pozorni, da je otrok vzel celoten odmerek zdravila.

Ker je odmerek zdravila Rivaroksaban Accord odvisen od telesne mase, so pomembni redni obiski pri zdravniku, saj bo morda treba odmerek prilagoditi glede na spremembo telesne mase.

Odmerek zdravila Rivaroksaban Accord nikoli ne prilagajajte sami. Če bo potrebno, bo odmerek prilagodil zdravnik.

Če potrebujete manjši odmerek, tablet ne delite. Če je potreben manjši odmerek, uporabite drugo obliko zdravila npr. zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo, ki so na voljo na tržišču. Otroci in mladostniki, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, naj uporabijo zrnca rivaroksabana za peroralno suspenzijo.

Če peroralna suspenzija ni na voljo, lahko tableto zdravila Rivaroksaban Accord zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano tik pred zaužitjem. Po zaužitju te mešanice takoj zaužite nekaj hrane. Če je potrebno, vam lahko zdravnik da zdrobljeno tableto zdravila Rivaroksaban Accord po želodčni sondi.

Če odmerek izpljunete ali izbruhate

- v prvih 30 minutah po zaužitju zdravila Rivaroksaban Accord, vzemite nov odmerek;
- več kot 30 minut po zaužitju zdravila Rivaroksaban Accord, ne vzemite novega odmerka. V tem primeru vzemite naslednji odmerek zdravila Rivaroksaban Accord ob običajnem času.

Če po jemanju zdravila Rivaroksaban Accord odmerek vedno znova izpljunete ali izbruhate, se posvetujte z zdravnikom.

Kdaj morate vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

Tableto(-e) vzemite vsak dan, dokler vam zdravnik ne bo svetoval, da zdravilo prenehate jemati. Najbolje je, če tableto(-e) vzamete vsak dan ob istem času, da je (jih) ne boste pozabili vzeti. Zdravnik se bo odločil, kako dolgo bo trajalo zdravljenje.

Za preprečevanje krvnih strdkov v možganih (možganska kap) in drugih krvnih žilah v telesu: Če je pri vas potrebno srčni utrip povrniti v normalni srčni ritem s postopkom, ki se imenuje kardioverzija, jemljite zdravilo Rivaroksaban Accord tako, kot vam je svetoval zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivaroksaban Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Rivaroksaban Accord, se takoj posvetujte z zdravnikom. Prevelika količina zdravila Rivaroksaban Accord poveča tveganje za krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

- Odrasli, otroci in mladostniki

Če jemljete eno tableto po 20 mg ali eno tableto po 15 mg enkrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot ene tablete v enem dnevu, da bi s tem nadomestili pozabljeni odmerek. Naslednjo tableto vzemite naslednji dan, potem pa nadaljujte z jemanjem ene tablete enkrat na dan.

- Odrasli

Če jemljete eno tableto po 15 mg dvakrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot dveh tablet po 15 mg v enem dnevu. Če ste pozabili vzeti odmerek, lahko vzamete dve tableti po 15 mg hkrati, to je skupaj dve tableti (30 mg) na dan. Naslednji dan nadaljujte z jemanjem ene tablete po 15 mg dvakrat na dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne prenehajte jemati zdravila Rivaroksaban Accord, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Rivaroksaban Accord zdravi in preprečuje nevarne zaplete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Rivaroksaban Accord povzroči krvavitve, ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Obsežna krvavitev lahko povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka (šok). V nekaterih primerih te krvavitve niso očitne.

Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas ali otroku pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

• Znaki krvavitve

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanske krvavitve (simptomi lahko vključujejo glavobol, enostransko šibkost, bruhanje, epileptične napade, zmanjšano raven zavesti in tog vrat.
Gre za resno stanje, kjer je potrebna nujna medicinska pomoč. Takoj poišcite zdravniško pomoč!),
- dolgotrajna ali obsežna krvavitev,
- huda oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol, otekanje brez jasnega vzroka, zasoplost, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval ali da bo spremenil zdravljenje.

- **Znaki hudih kožnih reakcij**

- obsežen, intenziven kožni izpuščaj, mehurji ali spremembe na sluznicah, tj. v ustih ali na očeh (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
- reakcija na zdravilo, ki povzroča izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, vnetje notranjih organov, nepravilnosti v izvidih krvnih preiskav in sistemsko bolezen (sindrom DRESS).

Ti neželeni učinki so zelo redki (pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

- **Znaki hudih alergijskih reakcij**

- oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem; nenadno znižanje krvnega tlaka.

Hude alergijske reakcije so zelo redke (anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) in občasne (angioedem in alergijski edem; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Pregled možnih neželenih učinkov pri odraslih, otrocih in mladostnikih

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in oslabelost ali zasoplost
- krvavitev v želodcu ali črevesju, krvavitev iz sečil in spolovil (vključno s krvjo v seču in močno menstrualno krvavitvijo), krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni
- krvavitev v očesu (tudi krvavitve iz beločnice)
- krvavitve v tkiva ali telesne votline (hematomi, modrice)
- izkašljevanje krvi
- kožne krvavitve in krvavitve v podkožju
- krvavitev po kirurškem posegu
- izcejanje krvi ali tekočine iz kirurške rane
- otekanje okončin
- bolečine v okončinah
- moteno delovanje ledvic (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v želodcu, prebavne motnje, slabost ali bruhanje, zaprtje, driska
- nizek krvni tlak (simptomi so lahko občutek vrtoglavice ali omedlevice pri vstajanju)
- splošna oslabelost in pomanjkanje energije (oslabelost, utrujenost), glavobol, omotica
- osip, srbenje kože
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti nekaterih jetrnih encimov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (glejte zgoraj, znaki krvavitev)
- krvavitev v sklep, kar povzroča bolečino in oteklost
- trombocitopenija (majhno število trombocitov, tj. celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- alergijske reakcije, vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami
- moteno delovanje jeter (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti bilirubina, nekaterih encimov trebušne slinavke ali jetrnih encimov ali povečano število trombocitov
- omedlevica
- slabo počutje
- pospešen srčni utrip
- suha usta
- koprivnica

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvavitev v mišico
- holestaza (zastoj žolča), hepatitis vključno s poškodbo jetrnih celic (vnetje jeter vključno s poškodbo jeter)
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- lokalizirana otekline
- nabiranje krvi (hematom) v dimljah kot zaplet po posegu na srcu s katetrom, ki je vstavljen v vašo stegensko arterijo (psevdoanevrizma)

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- kopičenje eozinofilcev, vrste belih granulocitnih krvnih celic, ki povzročajo vnetje v pljučih (eozinofilna pljučnica)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- odpoved ledvic po hudi krvavitvi
- krvavitev znotraj ledvice, včasih s prisotnostjo krvi v urinu, ki povzroči, da ledvice ne delujejo pravilno
- povečan pritisk v mišicah nog in rok po krvavitvi, kar lahko povzroči bolečino, oteklost, spremenjeno občutljivost, odrevenelost ali paralizo (utesnitveni sindrom po krvavitvi)

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Rivaroksaban Accord, so bili na splošno podobni tistim pri odraslih in v glavnem blagi do zmerni.

Neželeni učinki, ki so jih pogosteje opazili pri otrocih in mladostnikih

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- zvišana telesna temperatura
- krvavitev iz nosu
- bruhanje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- pospešen srčni utrip
- možna je povečana vrednost bilirubina (žolčni pigment) v izvidih krvnih preiskav
- trombocitopenija (zmanjšano število trombocitov, celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- močna menstrualna krvavitev

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- možna je povečana vrednost podkategorije bilirubina (direktni bilirubin, žolčni pigment) v izvidih krvnih preiskav

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdrobljene tablete

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivaroksaban Accord

- Učinkovina je rivaroksaban. Ena tableta vsebuje 15 mg ali 20 mg rivaroksabana.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Rivaroksaban Accord in vsebina pakiranja

Rivaroksaban Accord 15 mg: rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 5,00 mm in z vtisnjenima oznakama »IL« na eni strani in »2« na drugi strani

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz prozornega PVC/aluminija in so na voljo:

- v pretisnih omotih po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ali 100 tablet ali
- v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v plastenkah HDPE s 30, 90 ali 500 tabletami.

Rivaroksaban Accord 20 mg: temno rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL3« na eni strani in brez oznake na drugi strani

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz prozornega PVC/aluminija in so na voljo:

- v pretisnih omotih po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ali 100 tablet ali
- v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 10 x 1 ali 100 x 1 tableto.

Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v plastenkah HDPE s 30, 90 ali 500 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Španija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rivaroksaban Accord 15 mg filmsko obložene tablete Rivaroksaban Accord 20 mg filmsko obložene tablete

Začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

Ni namenjeno za uporabo pri otrocih
rivaroksaban

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord
3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rivaroksaban Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje učinkovino rivaroksaban in se uporablja pri odraslih za:

- zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog (globoka venska tromboza) in v krvnih žilah vaših pljuč (pljučna embolija) ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah vaših nog in/ali pljučih (pljučna embolija).

Zdravilo Rivaroksaban Accord spada v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. Deluje tako, da zavre faktor strjevanja krvi (faktor Xa) in tako zmanjša nastajanje krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če prekomerno krvavite,
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (npr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh),
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki lahko poveča tveganje za krvavitve,
- če ste noseči ali dojite.

Ne vzemite zdravila Rivaroksaban Accord in obvestite zdravnika, če kaj od naštetega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rivaroksaban Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Rivaroksaban Accord

- če pri vas obstaja večje tveganje za krvavitve, kar bi lahko bilo v primerih, kot so:
 - huda bolezen ledvic, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki učinkuje v vašem telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban ali heparin), če ste zamenjali antikoagulacijsko zdravljenje ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord«)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ni urejen z zdravili
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzroči krvavitve, npr. vnetje črevesne ali želodčne sluznice, vnetje požiralnika (ezofagusa) zaradi npr. gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezen, pri kateri se vsebina želodca vrača nazaj v požiralnik) ali tumorji v želodcu, črevesju, genitalnem traktu ali sečilih
 - težave z ožiljem na očesnem ozadju (retinopatija)
 - bolezen pljuč, pri kateri so bronhiji razširjeni in napolnjeni z gnojnim izmečkom (bronhiektazije) ali predhodne krvavitve v pljučih
- če imate umetno srčno zaklopko
- če je zdravnik potrdil, da je vaš krvni tlak nestabilen ali če je načrtovano drugo zdravljenje ali kirurški poseg za odstranitev krvnega strdka iz vaših pljuč
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je potreben skrben nadzor.

Če je pri vas potreben kirurški poseg

- Zelo pomembno je, da zdravilo Rivaroksaban Accord pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam ga je svetoval zdravnik.
- Če kirurški poseg vključuje vstavev katetra ali dajanje injekcije v hrbtenični kanal (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali lajšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da vzamete zdravilo Rivaroksaban Accord pred ali po injekciji ali odstranitvi katetra natančno takrat, kot vam je svetoval zdravnik
 - takoj obvestite zdravnika, če občutite mravljinčenje ali šibkost v nogah ali imate po anesteziji težave z odvajanjem blata ali vode, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporabe začetnega pakiranja zdravila Rivaroksaban Accord **se ne priporoča pri osebah, mlajših od 18 let, saj je pripravljeno le za začetno zdravljenje odraslih bolnikov in ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.**

Druga zdravila in zdravilo Rivaroksaban Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

- **Če jemljete**
 - katero od zdravil proti glivičnim okužbam (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), razen če jih uporabljate samo na koži,
 - tablete ketokonazola (ki se uporabljajo za zdravljenje Cushingovega sindroma – stanje, ko v telesu nastaja preveč kortizola)
 - katero od zdravil proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin),
 - nekatera zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir),

- druga zdravila proti strjevanju krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagoniste vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol),
- protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (npr. naproksen ali acetilsalicilno kislino),
- dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega ritma,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) ali zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - *Serotonin Noradepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko poveča. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da pri vas obstaja povečano tveganje za razjede želodca ali črevesja, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- Če jemljete

- zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji,
- antibiotik rifampicin.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Rivaroksaban Accord, ker se učinek zdravila Rivaroksaban Accord lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Rivaroksaban Accord in ali je potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Rivaroksaban Accord, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Rivaroksaban Accord uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če med jemanjem tega zdravila zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rivaroksaban Accord lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Ne vozite, ne kolesarite, ne uporabljajte orodja in ne upravljajte strojev, če se vam pojavijo ti simptomi.

Zdravilo Rivaroksaban Accord vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Rivaroksaban Accord jemljite skupaj s hrano.

Najbolje je, če tableto(-e) zaužijete z vodo.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Rivaroksaban Accord. Tableto lahko tik pred jemanjem zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano. Takoj po zaužitju te mešanice pojejte še nekaj hrane.

Po potrebi boste prejeli zdrobljeno tableto zdravila Rivaroksaban Accord tudi po želodčni sondi.

Kolikšen odmerek zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg dvakrat na dan prve 3 tedne. Po 3 tednih pa je priporočeni odmerek ena tableta zdravila Rivaroksaban Accord po 20 mg enkrat na dan.

To začetno pakiranje zdravila Rivaroksaban Accord 15 mg oziroma 20 mg je samo za prve 4 tedne zdravljenja.

Ko boste končali z jemanjem tablet iz tega začetnega pakiranja, nadaljujte z jemanjem tablet Rivaroksaban Accord 20 mg enkrat na dan, tako kot vam je svetoval zdravnik.

Če imate težave z ledvicami, se po 3 tednih zdravnik lahko odloči za zdravljenje z manjšim odmerkom – eno tableto zdravila Rivaroksaban Accord po 15 mg enkrat na dan, če je tveganje za krvavitve večje kot tveganje za nastanek krvnega strdka.

Kdaj morate vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

Tableto(-e) vzemite vsak dan, dokler vam zdravnik ne bo svetoval, da zdravilo prenehate jemati.

Najbolje je, če tableto(-e) vzamete vsak dan ob istem času, da je (jih) ne boste pozabili vzeti.

Zdravnik se bo odločil, kako dolgo bo trajalo zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rivaroksaban Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Rivaroksaban Accord, se takoj posvetujte z zdravnikom. Prevelika količina zdravila Rivaroksaban Accord poveča tveganje za krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rivaroksaban Accord

- Če jemljete eno tableto po 15 mg dvakrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot dveh tablet po 15 mg v enem dnevu. Če ste pozabili vzeti odmerek, lahko vzamete dve tableti po 15 mg hkrati, to je skupaj dve tableti (30 mg) na dan. Naslednji dan nadaljujte z jemanjem ene tablete po 15 mg dvakrat na dan.
- Če jemljete eno tableto po 20 mg enkrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot ene tablete v enem dnevu, da bi s tem nadomestili pozabljeni odmerek. Naslednjo tableto vzemite naslednji dan, potem pa nadaljujte z jemanjem ene tablete enkrat na dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rivaroksaban Accord

Ne prenehajte jemati zdravila Rivaroksaban Accord, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Rivaroksaban Accord zdravi in preprečuje nevarne zaplete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Rivaroksaban Accord povzroči krvavitve, ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Obsežna krvavitev lahko povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka (šok). V nekaterih primerih te krvavitve niso očitne.

Takoj obvestite zdravnika, če se bo pri vas pojavil kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- **Znaki krvavitve**
 - krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (simptomi lahko vključujejo glavobol, enostransko šibkost, bruhanje, epileptične napade, zmanjšano raven zavesti in tog vrat.
Gre za resno stanje, kjer je potrebna nujna medicinska pomoč. Takoj poišcite zdravniško pomoč!),
 - dolgotrajna ali obsežna krvavitev,
 - huda oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol, otekanje brez jasnega vzroka, zasoplost, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval ali da bo spremenil zdravljenje.

- **Znaki hudih kožnih reakcij**

- obsežen, intenziven kožni izpuščaj, mehurji ali spremembe na sluznicah, tj. v ustih ali na očeh (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza).
- reakcija na zdravilo, ki povzroča izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, vnetje notranjih organov, krvne nepravilnosti in sistemsko bolezen (sindrom DRESS).

Ti neželeni učinki so zelo redki (pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

- **Znaki hudih alergijskih reakcij**

- oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem; nenadno znižanje krvnega tlaka.

Hude alergijske reakcije so zelo redke (anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) in občasne (angioedem in alergijski edem; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Pregled možnih neželenih učinkov

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in oslabelost ali zasoplost
- krvavitev v želodcu ali črevesju, krvavitev iz sečil in spolovil (vključno s krvjo v seču in močno menstrualno krvavitvijo), krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni
- krvavitev v očesu (tudi krvavitve iz beločnice)
- krvavitve v tkiva ali telesne votline (hematomi, modrice)
- izkašljevanje krvi
- kožne krvavitve in krvavitve v podkožju
- krvavitev po kirurškem posegu
- izcejanje krvi ali tekočine iz kirurške rane
- otekanje okončin
- bolečine v okončinah
- moteno delovanje ledvic (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v želodcu, prebavne motnje, slabost ali bruhanje, zaprtje, driska
- nizek krvni tlak (simptomi so lahko občutek vrtoglavice ali omedlevice pri vstajanju)
- splošna oslabelost in pomanjkanje energije (oslabelost, utrujenost), glavobol, omotica
- osip, srbenje kože
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti nekaterih jetrnih encimov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev v možganih ali znotrajlobanjske krvavitve (glejte zgoraj, znaki krvavitev)
- krvavitev v sklep, kar povzroča bolečino in oteklost
- trombocitopenija (majhno število trombocitov, tj. celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- alergijske reakcije, vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami
- moteno delovanje jeter (kar se lahko ugotovi s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti bilirubina, nekaterih encimov trebušne slinavke ali jetrnih encimov ali povečano število trombocitov
- omedlevica
- slabo počutje
- pospešen srčni utrip
- suha usta
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvavitev v mišico
- holestaza (zastoj žolča), hepatitis vključno s poškodbo jetrnih celic (vnetje jeter vključno s poškodbo jeter)
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- lokalizirana otekline
- nabiranje krvi (hematom) v dimljah kot zaplet po posegu na srcu s katetrom, ki je vstavljen v vašo stegensko arterijo (psevdoanevrizma)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- kopičenje eozinofilcev, vrste belih granulocitnih krvnih celic, ki povzročajo vnetje v pljučih (eozinofilna pljučnica)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- odpoved ledvic po hudi krvavitvi
- krvavitev znotraj ledvice, včasih s prisotnostjo krvi v urinu, ki povzroči, da ledvice ne delujejo pravilno
- povečan pritisk v mišicah nog in rok po krvavitvi, kar lahko povzroči bolečino, oteklost, spremenjeno občutljivost, odrevenelost ali paralizo (utesnitveni sindrom po krvavitvi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rivaroksaban Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdrobljene tablete

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rivaroksaban Accord

- Učinkovina je rivaroksaban. Ena tableta vsebuje 15 mg oziroma 20 mg rivaroksabana.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 4000 (E1521)

hipromeloza 2910 (nominalna viskoznost 5,1 mPa.S) (E464)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Rivaroksaban Accord in vsebina pakiranja

Rivaroksaban Accord 15 mg: rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 5,00 mm in z vtisnjenima oznakama »IL« na eni strani in »2« na drugi strani

Rivaroksaban Accord 20 mg: temno rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 6,00 mm in z vtisnjeno oznako »IL3« na eni strani in brez oznake na drugi strani

Začetno pakiranje za prve 4 tedne zdravljenja: eno pakiranje po 49 filmsko obloženih tablet za prve 4 tedne zdravljenja vsebuje:

42 filmsko obloženih tablet po 15 mg rivaroksabana in 7 filmsko obloženih tablet po 20 mg rivaroksabana v ovitku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španija

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.