

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En orodisperzibilni film vsebuje 10 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom

En orodisperzibilni film vsebuje 0,125 mg makrogolglicerol hidroksistearata, glejte poglavje 4.4.

Celoten seznam pomožnih snovi je naveden v poglavju 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilni filmi

Svetlo rdeč pravokotni, v ustih topen tanek film. En film je velik približno 20 x 28 mm in debel 0,080 mm.

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 Svariya, ga mora vzeti takoj ko se spomni in nato naj naslednji dan nadaljuje z jemanjem zdravila Svariya 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 Svarya 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Svarya 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

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Svarya 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 zdravila Svarya na dan. V tem primeru lahko vzame hkrati dva orodisperzibilna filma 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 Svarya 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 zdravilom Svarya

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 Svarya, 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 zdravilom Svarya, lažno povišane po jemanju zdravila Svarya. Določanje vrednosti INR ni ustrezno merilo za merjenje antikoagulacijskega učinka zdravila Svarya, zato se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava zdravila Svarya z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pri bolnikih, ki prehajajo z zdravila Svarya na antagoniste vitamina K, je treba zdravilo Svarya 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 prejema hkrati zdravilo Svarya in antagonist vitamina K, se vrednosti INR ne sme določiti prej kot 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Svarya, vendar pa pred naslednjim odmerkom zdravila Svarya.

Ko se zdravilo Svarya preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo šele 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Svarya (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Svarya

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

Zamenjava zdravila Svarya s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

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 Svarya 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 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 modeliranju 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.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Svarya 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 zdravila Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo, zato se uporabe zdravila Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi je namenjeno peroralni uporabi in se lahko jemlje s hrano ali brez nje ter z vodo ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Orodisperzibilni film je treba pustiti, da se raztopi v ustih, preden ga bolnik pogoltne s slino.

- Vrečico je treba odpreti tako, da jo držimo s krajšo stranjo navzgor, ki je označena s puščico.
- Vrečico je treba odpreti tako, da nežno odlepimo oba dela na mestu puščice. Vsak del držimo med palcem in kazalcem, pri čemer za vsak del uporabimo eno roko.
- Oba dela vrečice je treba raztrgati v nasprotnih smereh, dokler se ne ločita popolnoma. Orodisperzibilni film bo izpostavljen in se bo nahajal na eni polovici vrečice.
- Orodisperzibilni film je treba s suhimi prsti odstraniti iz vrečice in ga položiti neposredno na jezik. Ustna votlina bolnika mora biti prazna. Orodisperzibilni film je treba vzeti takoj po odprtju vrečice.

Pomembno: Orodisperzibilnega film se ne sme dotikati z mokrimi rokami.

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 Svarya, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Svarya je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z 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 zdravilo Svarya 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 Svarya 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 Svarya uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Interakcije z drugimi zdravili

Uporabe zdravila Svarya 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 zdravila Svariya niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili, da uporaba zdravila Svariya zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Svariya 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 kardioplipinu 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.

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 Svariya se ne priporoča kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost zdravila Svariya 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 spremljati 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 nevraksialne 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 odstranitve epiduralnega katetra ali lumbalne punkcije 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 Svarya 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 Svarya 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 občutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Svarya vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerni enoti, kar pomeni, da je v bistvu „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, itakonazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaze HIV se uporabe zdravila Svarya 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 za rivaroksaban uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov opazili pogostejše velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rivaroksabana in rifampicina, ki je močan induktor CYP3A4, 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 zdravila Svariya 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 Svariya med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z zdravilom Svariya izogibajo zanositvi. Dojenje

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

Indikacija	Število bolnikov*	Skupni dnevni odmerek	Najdaljši čas zdravljenja
Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6097	10 mg	39 dni
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	3997	10 mg	39 dni
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	6790	1.–21. dan: 30 mg 22. dan in naprej: 20 mg po vsaj 6 mesecih: 10 mg ali 20 mg	21 mesecev
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	329	na telesno maso prilagojeni odmerek za doseganje podobne izpostavljenosti, kot je bila opažena pri odraslih, zdravljenih zaradi GVT z 20 mg rivaroksabana enkrat na dan	12 mesecev
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	7750	20 mg	41 mesecev

Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS)	10 225	5 mg oz. 10 mg, sočasno z 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
	3256**	5 mg sočasno z acetilsalicilno kislino	42 mesecev

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnik let	1,4 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnik let	0,15 na 100 bolnik let**
	8,38 na 100 bolnik let [#]	0,74 na 100 bolnik let*** [#]

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

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

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
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 alibrez sočasnega povečanja vrednosti ALT),olestaza, 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 okončinah ^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 antikoagulant
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 zdravila Svarya spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom 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 antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja, se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz 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 zdravila Svarya so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **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 učink brez nadaljnega 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 protiučinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC, Prothrombin Complex Concentrate), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC, Activated Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban.

Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na 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 za rivaroksaban 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 kontrolirane, randomizirane dvojno slepe klinične študije III. faze (program RECORD) je bilo vključenih več kot 9500 bolnikov (7050 z zamenjavo kolka in 2531 z zamenjavo kolena).

Primerjali so delovanje rivaroksabana 10 mg enkrat na dan in enoksaparina 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 študijah 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 študije. Delež simptomatskih VTE (simptomatske GVT, neusodne PE, smrti povezane z VTE) je bil v vseh treh kliničnih študijah 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 iz kliničnih študij III. faze

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Preizkušana populacija	4541 bolnikov z zamenjavo kolka			2509 bolnikov z zamenjavo kolka			2531 bolnikov z zamenjavo kolena		
odmerek zdravila in trajanje prejemanja po kirurškem posegu	rivaroksa ban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 d ni	enoksapari n 40 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 35 ± 4 dni	enoksapari n 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	enoksapari n 40 mg enkrat na dan 12 ± 2 dni	p
vse VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001

težje oblike VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %) < 0,001	6 (0,6 %) 49 (5,1 %) < 0,001	9 (1,0 %) 24 (2,6 %) 0,01
simptomatske 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 študij 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, III. faze, 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 ogroženosti 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 ogroženosti 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 randomizirane nadzorovane klinične študije 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 študij Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih študijah je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

V klinični študiji Einstein DVT so preučevali 3449 bolnikov z akutno GVT pri zdravljenju GVT in preprečevanju ponovne GVT in PE (bolniki, ki so imeli simptomatsko PE, so bili izključeni iz te študije). Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

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

V klinični študiji Einstein PE so preučevali 4832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

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

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

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

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

V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje 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 klinični študiji Einstein DVT (glejte preglednico 5) se je v primarnem izidu učinkovitosti pokazalo, da je rivaroksaban neinferioren zdravljenju z enoksaparinom/antagonisti vitamina K ($p < 0,0001$ (test neinferiornosti); razmerje ogroženosti (HR, Hazard Ratio): 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (superiornost)). Vnaprej določena čista klinična korist zdravljenja (primarni izid učinkovitosti in velike krvavitve) je bila v korist rivaroksabana z razmerjem ogroženosti 0,67 ((95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12-mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

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

Preglednica 5: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT

Preizkušana populacija	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	enoksaparin/AVK^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan

- b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K
- * $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 2,0); razmerje ogroženosti: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (superiornost)

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

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

Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein PE

Preizkušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	enoksaparin/AVK^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
- b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K
- * $p < 0,0026$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 2,0); razmerje ogroženosti: 1,123 (0,749–1,684)

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

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

Preizkušana populacija	8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K

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

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

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

Preglednica 8: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Extension

Preizkušana populacija	1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske tromboembolije	
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 ogroženosti: 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 glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein Choice

Preizkušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 1131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
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 ogroženosti = 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 ogroženosti = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Poleg programa EINSTEIN, III. faze, je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja 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 ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07).

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 40 000 bolnikov brez anamneze raka iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje GVT in PE. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za simptomatske/klinične VTE/trombembolične dogodke, ki privedejo do hospitalizacije, je bila od 0,64 (95 % IZ 0,40–0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11–2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23–0,42) za intrakranialne krvavitve, 0,89 (95 % IZ 0,67–1,17) za gastrointestinalne krvavitve, 0,44 (95 % IZ 0,26–0,74) za urogenitalne krvavitve in 0,41 (95 % IZ 0,31–0,54) za druge krvavitve.

Bolniki z visoko tveganjem trojno pozitivnim antifosfolipidnim sindromom

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov kliničnih študij z zdravilom Svarya 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 granulata rivaroksabana v proksimalnem delu tankega črevesa so poročali o 29-odstotnem oziroma 56-odstotnem zmanjšanju AUC in $C_{\max}$ v primerjavi s tableto. Izpostavljenost se še dodatno zmanjša, ko se rivaroksaban sprosti v distalnem delu tankega črevesa ali ascendentnem delu debelega črevesa. Zato se je treba izogibati dajanju rivaroksabana distalno od želodca, saj lahko to zmanjša absorpcijo in s tem povezano izpostavljenost rivaroksabanu.

Bioekvivalenca je bila dokazana za formulacijo orodisperzibilni film v primerjavi s tableto pri odmerku 10 mg na tešče in pri odmerku 20 mg po zaužitju obroka.

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 aktivnim izločanjem preko ledvic.

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

Starejša populacija

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

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

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

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

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban 10 mg enkrat na dan za preprečevanje VTE, 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 najbolj opisana z modelom Emax. Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah. 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

Za primarno preprečevanje VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

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 človeka.

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). Embrio-fetalna toksičnost (poimplantacijska izguba, zaostala/progresivna osifikacija, multiple svetlejšje lise na površini jeter) in povečana incidenca občasnih malformacij kot tudi spremembe placente so opazili pri klinično pomembnih plazemskih koncentracijah. V pre- in postnatalnih študijah na podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, opazili zmanjšano sposobnost preživetja plodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
povidon K30
makrogolglicerol hidroksistearat
natrijev lavrilsulfat
sukraloza
maltodekstrin
rdeči železov oksid
aroma poprove mete
trietilcitrat
glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo je treba shranjevati v originalni ovojnini in za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En orodisperzibilni film je pakiran v 4-slojni laminatni ovojnini (tj. papir/PET/Alu/PE-vrečica).

Velikost pakiranja

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
številka 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

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

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

Svariya 15 mg orodisperzibilni filmi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En orodisperzibilni film vsebuje 15 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom

En orodisperzibilni film vsebuje 0,188 mg makrogolglicerol hidroksistearata, glejte poglavje 4.4.

Celoten seznam pomožnih snovi je naveden v poglavju 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilni filmi

Svetlo rdeč pravokotni, v ustih topen tanek film. En film je velik približno 28 x 30 mm in debel 0,080 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, in s telesno maso več kot 50 kg, po vsaj 5-dnevem 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 Svariya je dolgotrajno, če koristi preprečevanja možganske kapi in sistemske embolije pretehtajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek zdravila Svarya 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 Svarya 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Svarya 20 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja in izbiro 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

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Svarya 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 zdravila Svarya na dan. V tem primeru lahko vzame hkrati dva orodisperzibilna filma 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 Svarya 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 izpuščeni odmerek.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

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

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

- Telesna masa 50 kg ali več

Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.

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

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Svarya

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Svarya, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR, International Normalized Ratio) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PA 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 Svarya, ko je INR $\leq 2,5$.

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

Zamenjava zdravila Svarya z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pediatrični bolniki

Otroci, pri katerih zdravilo Svarya zamenjajo z antagonisti vitamina K, morajo nadaljevati z jemanjem zdravila Svarya še 48 ur po prvem odmerku antagonista vitamina K. Po 2 dneh sočasne uporabe zdravil je treba pred naslednjim načrtovanim odmerkom

zdravila Svariya določiti vrednost INR. Dokler ni vrednost $INR \geq 2,0$ se svetuje nadaljevanje sočasne uporabe zdravila Svariya in antagonista vitamina K. Ko se zdravilo Svariya preneha uporabljati, se vrednosti INR lahko zanesljivo določijo 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Svariya (glejte zgoraj in poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Svariya

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

Zamenjava zdravila Svariya s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara jeter

Uporaba zdravila Svariya 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 Svarya 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 Svarya 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 Svarya 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 zdravila Svarya 15 mg enkrat na dan (ali zdravila Svarya 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 Svarya 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 Svarya pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

Način uporabe

Svarya 15 mg orodisperzibilni filmi za raztapljanje v ustih so namenjene peroralni uporabi in se jemljejo s hrano, z vodo ali brez vode (glejte poglavje 5.2). Orodisperzibilni film je treba pustiti, da se raztopi v ustih, preden ga bolnik pogoltne s slino.

- Za odprtje vrečice jo je treba držati s krajšo stranjo navzgor, ki je označena s puščico.
- Vrečico je treba odpreti tako, da se oba dela nežno odlepi na mestu, označenem s puščico. Vsak del je treba držati med palcem in kazalcem, pri čemer se za vsak del uporabi ena roka.
- Oba dela vrečice je treba raztrgati v nasprotnih smereh, dokler se ne ločita popolnoma. Orodisperzibilni film bo izpostavljen in se bo nahajal na eni polovici vrečice.
- Orodisperzibilni film je treba s suhimi prsti odstraniti iz vrečice in ga položiti neposredno na jezik. Ustna votlina pacienta mora biti prazna. Orodisperzibilni film je treba vzeti takoj po odprtju vrečice.

Pomembno: Filma za raztapljanje v ustih ne smete jemati z mokrimi rokami.

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 Svarya, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Svarya je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z 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.

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 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 Svarya potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetilsalicilno kislino, zaviralce agregacije trombocitov ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) in zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors), je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju (glejte 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 zdravila Svariya niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili, da uporaba zdravila Svariya zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Svariya 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 kardioplipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

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

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

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

Zdravila Svariya se ne priporoča kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost zdravila Svariya 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 spremljati 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 nevraksialne 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

Če je potreben invazivni postopek ali kirurški poseg, je treba, če je mogoče, in glede na klinično presojo zdravnika, zdravljenje z zdravilom Svariya 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 Svariya 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 Svariya vsebuje makrogolglicerol hidroksisterat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerno enoto, kar pomeni, da je v bistvu „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, itraconazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV se uporabe zdravila Svariya 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 za rivaroksaban uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov opazili pogostejše velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

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

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rivaroksabana in rifampicina, ki je močan induktor CYP3A4, 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 zdravila Svarya 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 Svarya med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z zdravilom Svarya izogibajo zanositvi. Dojenje

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

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

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnik let	1,4 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnik let	0,15 na 100 bolnik let**
	8,38 na 100 bolnik let #	0,74 na 100 bolnik let*** #

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

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

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija (tudi ustreznih laboratorijskih parametrov)	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			eoziinofilna 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 alibrez sočasnega povečanja vrednosti ALT),olestaza, 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 okončinah ^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 antikoagulant
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		

- D. opazili pri preprečevanju VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena pri odraslih bolnikih
- E. opazili zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE
- F. opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS (po perkutanem koronarnem posegu)

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo zdravila Svarya spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom 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 antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega spremljanja, se za odkrivanje prikritih krvavitev in ovrednotenje kliničnega pomena očitnih krvavitev lahko laboratorijsko določijo vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz 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 zdravila Svarya so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **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 nadaljnega povečanja povprečne izpostavljenosti v plazmi pri supratrapevtskih odmerkih po 50 mg rivaroksabana ali več pri odraslih, vendar podatkov o uporabi supratrapevtskih odmerkov pri otrocih ni.

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema rivaroksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek rivaroksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas rivaroksabana 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 protiučinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC, Prothrombin Complex Concentrate), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC, Activated Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Koristi uporabe systemskega hemostatika dezmpresina pri osebah, ki prejemajo rivaroksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako ni izkušenj z njegovo uporabo. 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

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).

Klinična učinkovitost in varnost

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

Klinični program za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. V ključni dvojno slepi klinični študiji 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 ogroženosti (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 ogroženosti 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 ogroženosti 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 in varnosti iz kliničnih študij III. faze

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) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test superiornosti
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 klinične študije III. faze 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) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95- odstotni interval zaupanja) vrednost p
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Velike krvavitve	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Smrt zaradi krvavitve*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Krvavitve v kritične organe*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakranialna krvavitev*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Klinično pomembne majhne krvavitve	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Smrt zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) skupina preizkušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljenja

* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna enoskupinska ("single-arm"), postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja, vključno s pojavom trombemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo so bili vključeni 6704 bolniki 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 ocene CHADS2 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo ocene CHADS2 in HAS-BLED v študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Pogostnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnik let. Pogostnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnik let, in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnik let. Pogostnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnik let.

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 162 000 bolnikov iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za ishemično možgansko kap je bila od 0,70 (95 % IZ 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,43 (95 % IZ 0,31–0,59) za intrakranialne krvavitve, 1,04 (95 % IZ 0,65–1,66) za gastrointestinalne krvavitve, 0,41 (95 % IZ 0,31–0,53) za urogenitalne krvavitve in 0,40 (95 % IZ 0,25–0,65) za druge krvavitve.

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

V prospektivno, randomizirano, odprto, multicentrično študijo z zaslepljeno oceno končnih izidov (X-VERT) je bilo vključenih 1504 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki niso ali pa so bili predhodno zdravljeni z antikoagulant). 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 ogroženosti 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 ogroženosti 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 2124 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. klopido­gre­l 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 ogroženosti 0,59; 95 % IZ 0,47 – 0,76; p < 0,001, oziroma razmerje ogroženosti 0,63; 95 % IZ 0,50 – 0,80; p < 0,001). Sekundarni 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 trombemboličnih 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 randomizirane nadzorovane klinične študije 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 študij Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih študijah je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

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

V klinični študiji Einstein PE so preučevali 4832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

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

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

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

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

V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje 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 klinični študiji 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 ogroženosti: 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 ogroženosti 0,67 (95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time

in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

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

Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT

Preizkušana populacija	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	enoksaparin/AVK^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K

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

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

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

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

Preizkušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K

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

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

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

Preizkušana populacija	8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K
* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 1,75); razmerje ogroženosti: 0,886 (0,661–1,186)

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

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

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

Preizkušana populacija	1197 bolnikov z nadaljevalnim zdravljenjem in preprečevanje ponovne venske tromboembolije	
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 ogroženosti: 0,185 (0,087–0,393)

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

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

Preizkušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske tromboembolije
------------------------	--

Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 1131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
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) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

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

Poleg programa EINSTEIN, III. faze, je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja 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 ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07).

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

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 40 000 bolnikov brez anamneze raka iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje GVT in PE. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za simptomatske/klinične VTE/trombembolične dogodke, ki privedejo do hospitalizacije, je bila od 0,64 (95 % IZ 0,40–0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11–2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23–0,42) za intrakranialne krvavitve, 0,89 (95 % IZ 0,67–1,17) za gastrointestinalne krvavitve, 0,44 (95 % IZ 0,26–0,74) za urogenitalne krvavitve in 0,41 (95 % IZ 0,31–0,54) za druge krvavitve.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

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

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

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

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

Ponovne VTE so se v skupini bolnikov, ki so prejeli rivaroksaban, pojavile pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 5 od 165 bolnikov. O dogodku, ki so ga sestavljale velike krvavitve in CRNMB, so poročali pri 10 od 329 bolnikov (3 %), zdravljenih z rivaroksabanom, in pri 3 od 162 bolnikov (1,9 %), zdravljenih s primerjalnim zdravilom. O čisti klinični koristi (simptomatska ponovna VTE z velikimi krvavitvami) so poročali v skupini, ki je prejela rivaroksaban, pri 4 od 335 bolnikov, v skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo pa pri 7 od 165 bolnikov. Pri ponovnem slikanju je bilo breme strdkov normalizirano pri 128 od 335 bolnikov v skupini, zdravljenih 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 kardioplipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I). Študijo so po vključitvi 120 bolnikov predčasno prekinili zaradi prevelikega števila dogodkov pri bolnikih v skupini, ki je prejela rivaroksaban. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 569 dni. 59 bolnikov so randomizirali na rivaroksaban v jakosti 20 mg (15 mg pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min), 61 pa na varfarin (INR 2,0–3,0). Trombembolični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemične možganske kapi in 3 miokardni infarkti). Pri bolnikih, randomiziranih na varfarin, niso poročali o nobenem dogodku. V skupini, ki je prejela rivaroksaban, se je večja krvavitev pojavila pri 4 bolnikih (7 %), v skupini, ki je prejela varfarin, pa pri 2 bolnikih (3 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov kliničnih študij z zdravilom Svarya 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.

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.

Bioekvivalenca je bila dokazana za formulacijo orodisperzibilni film v primerjavi s tableto pri odmerku 10 mg na tešče in pri odmerku 20 mg po zaužitju obroka.

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 aktivnim izločanjem preko ledvic.

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

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

Starejša populacija

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

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

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

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

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban 10 mg enkrat na dan za preprečevanje VTE, 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 Emax. Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah. 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.

Pediatrska populacija

Za primarno preprečevanje VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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 svetlejš

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.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
povidon K30
makrogolglicerol hidroksistearat
natrijev lavrilsulfat
sukraloza
maltodekstrin
rdeči železov oksid
aroma poprove mete
trietilcitrat
glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo je treba shranjevati v originalni ovojnini in za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En orodisperzibilni film je pakiran v 4-slojni laminatni ovojnini (tj. papir/PET/Alu/PE-vrečica). Velikost pakiranja

10 orodisperzibilnih filmov
30 orodisperzibilnih filmov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,
številka 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

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

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

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

Datum prve odobritve: 19. september 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

Svariya 20 mg orodisperzibilni filmi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En orodisperzibilni film vsebuje 20 mg rivaroksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom

En orodisperzibilni film vsebuje 0,250 mg makrogolglicerol hidroksistearata, glejte poglavje 4.4.

Celoten seznam pomožnih snovi je naveden v poglavju 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilni filmi

Svetlo rdeč pravokotni, v ustih topen tanek film. En film je velik približno 28 x 40 mm in debel 0,080 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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

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

Pediatrična populacija

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih

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

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

Izpuščeni odmerek zdravila Svarya 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 Svarya 10 mg enkrat na dan, je treba razmisliti o uporabi zdravila Svarya 20 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja in izbiro 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

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Svarya 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 zdravila Svarya 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 Svarya 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 izpuščeni odmerek.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih

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

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

- Telesna masa 50 kg ali več

Priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.

- Telesna masa od 30 do 50 kg

Priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek.

- Za bolnike s telesno maso, manjšo od 30 kg, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Svariya zrnca za peroralno suspenzijo.

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

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

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

Zamenjava antagonistov vitamina K (AVK) z zdravilom Svariya

- Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije
Zdravljenje z antagonisti vitamina K je treba prenehati in uvesti zdravljenje z zdravilom Svariya, ko je mednarodno umerjeno razmerje (INR, International Normalized Ratio) $\leq 3,0$.
- Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PA 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 Svariya, ko je INR $\leq 2,5$.

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

Zamenjava zdravila Svariya z antagonisti vitamina K (AVK)

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

Pediatrični bolniki

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulacijskega zdravila z zdravilom Svariya

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

Zamenjava zdravila Svariya s parenteralnim antikoagulacijskim zdravilom

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

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 Svariya 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 preprečevanje možganske kapi ali sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je priporočen 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 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 modeliranju 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).

Pediatrična populacija

- Otroci in mladostnikov 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 mladostnikov z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²): uporabe zdravila Svariya se ne priporoča, saj kliničnih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Uporaba zdravila Svariya 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 Svariya 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 Svariya 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 Svariya 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 zdravila Svariya 15 mg enkrat na dan (ali zdravila Svariya 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 Svariya 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 Svariya pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporoča za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

Način uporabe

Svariya 20 mg orodisperzibilni filmi za raztapljanje v ustih so namenjene peroralni uporabi in se jemljejo s hrano, z vodo ali brez vode (glejte poglavje 5.2). Orodisperzibilni film je treba pustiti, da se raztopi v ustih, preden ga bolnik pogoltne s slino.

- e) Za odprtje vrečice jo je treba držati s krajšo stranjo navzgor, ki je označena s puščico.
- f) Vrečico je treba odpreti tako, da se oba dela nežno odlepi na mestu, označenem s puščico. Vsak del je treba držati med palcem in kazalcem, pri čemer se za vsak del uporabi ena roka.
- g) Oba dela vrečice je treba raztrgati v nasprotnih smereh, dokler se ne ločita popolnoma. Orodisperzibilni film bo izpostavljen in se bo nahajal na eni polovici vrečice.
- h) Orodisperzibilni film je treba s suhimi prsti odstraniti iz vrečice in ga položiti neposredno na jezik. Ustna votlina pacienta mora biti prazna. Orodisperzibilni film je treba vzeti takoj po odprtju vrečice.

Pomembno: Filma za raztapljanje v ustih ne smete jemati z mokrimi rokami.

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivna klinično pomembna krvavitve.

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 Svarya, skrbno nadzorovati glede znakov krvavitve. Priporočljivo je, da se zdravilo uporablja previdno, če je tveganje za krvavitve povečano. Zdravljenje z zdravilom Svarya je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavje 4.9).

V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, dlesni, prebavil, rodil in sečil, vključno z nenormalnimi krvavitvami iz nožnice ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami) in anemijo kot pri zdravljenju z 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 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 Svarya potrebna previdnost. Uporabe se ne priporoča pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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

Če bolniki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), acetylsalicilno 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 zdravila Svariya niso preučevali pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, zato ni podatkov, ki bi potrdili, da uporaba zdravila Svariya 20 mg zagotavlja ustrezno antikoagulacijo pri tej populaciji bolnikov. Zdravljenja z zdravilom Svariya 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.

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 Svariya se ne priporoča kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo, ker varnost in učinkovitost zdravila Svariya 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 spremljati glede znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. omedlelost ali šibkosti nog ter motenega delovanja črevesja ali mehurja). Ob nastopu nevrološke simptomatike je potrebna takojšnja diagnostična obravnava in zdravljenje. Pred uporabo nevraksialne anestezije je potrebna skrbna presoja tveganja in koristi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila oz. 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 Svarya, 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 Svarya 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 Svarya ponovno uvesti takoj, ko je mogoče glede na klinično sliko in ko je po presoji lečечеga 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 Svarya vsebuje makrogolglicerol hidrosisterat ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko .

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerno enoto, kar pomeni, da je v bistvu „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Sočasna uporaba rivaroksabana in ketokonazola (400 mg enkrat na dan) oz. ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je povzročila 2,6- oz. 2,5-kratno povečanje povprečne AUC rivaroksabana ter 1,7- oz. 1,6-kratno povečanje povprečne C_{max} rivaroksabana, kar pomembno poveča farmakodinamične učinke, in tako lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki so sočasno sistemsko zdravljeni z azolnimi antimikotiki kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol ali zaviralci proteaz HIV se uporabe zdravila Svarya 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 za rivaroksaban uporabljali sočasno, so pri vseh skupinah bolnikov opazili pogostejše velike ali klinično pomembne majhne krvavitve.

Varfarin

Pri prehodu bolnikov z varfarina, antagonista vitamina K, (INR 2,0 do 3,0) na rivaroksaban (20 mg) ali z rivaroksabana (20 mg) na varfarin (INR 2,0 do 3,0) je bilo podaljšanje protrombinskega časa/INR

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

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

Farmakokinetičnih interakcij med varfarinom in rivaroksabanom niso opazili.

Induktorji CYP3A4

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

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

Druga sočasno uporabljena zdravila

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

Laboratorijske vrednosti

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost in učinkovitost zdravila Svarya 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 Svarya med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem z zdravilom Svarya izogibajo zanositvi. Dojenje

Varnost in učinkovitost zdravila Svarya pri doječih materah nista bili dokazani.

Podatki pri živalih kažejo, da se rivaroksaban izloča v mleko. Uporaba zdravila Svarya 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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

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

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

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

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

* bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek rivaroksabana

** iz študije VOYAGER PAD

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

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

Indikacija	Katera koli krvavitev	Anemija
Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena	6,8 % bolnikov	5,9 % bolnikov
Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih	12,6 % bolnikov	2,1 % bolnikov
Zdravljenje GVT, PE in preprečevanje ponovne GVT in PE	23 % bolnikov	1,6 % bolnikov
Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih in otrocih, mlajših od 18 let, po uvedbi standardnega antikoagulacijskega zdravljenja	39,5 % bolnikov	4,6 % bolnikov
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo	28 na 100 bolnik let	2,5 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu	22 na 100 bolnik let	1,4 na 100 bolnik let
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih s KB/PAB	6,7 na 100 bolnik let	0,15 na 100 bolnik let**
	8,38 na 100 bolnik let #	0,74 na 100 bolnik let *** #

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

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

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

iz študije VOYAGER PAD

Seznam neželenih učinkov

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

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:
zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
 redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
 zelo redki ($< 1/10\,000$)
 neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
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			eoziinofilna 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 okončinah ^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 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 zdravila Svarya spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9 Ukrepi pri krvavitvah). V kliničnih študijah so med dolgotrajnim zdravljenjem z rivaroksabanom 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 zdravila Svarya so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, ali nefropatiji, povezani z antikoagulantami. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **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 krvavitev, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Če ogrožajoče krvavitve ni mogoče obvladati z naštetimi ukrepi, je treba razmisliti o uvedbi specifične protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa), ki izniči farmakodinamične učinke rivaroksabana ali specifične prokoagulacijske protiučinkovine, kot je koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC, Prothrombin Complex Concentrate), aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (APCC, Activated Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Do sedaj je zelo malo izkušenj z uporabo teh zdravil pri odraslih in otrocih, ki prejemajo rivaroksaban. Priporočila temeljijo tudi na omejenem številu predkliničnih podatkov. Razmisliti je treba o spremembi odmerka rekombinantnega faktorja VIIa; odmerek je odvisen od izboljšanja kazalcev koagulacije. Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru velikih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek rivaroksabana. Pri odraslih, ki prejemajo rivaroksaban, je malo izkušenj s traneksamično kislino in ni izkušenj z aminokaprojsko kislino in aprotininom. Izkušenj z uporabo teh učinkovin pri otrocih, ki prejemajo rivaroksaban, ni. Koristi uporabe sistemskega hemostatika 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 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 za rivaroksaban je bil zasnovan tako, da dokaže učinkovitost rivaroksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. V ključni dvojno slepi klinični študiji ROCKET AF je bilo 14 264 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela rivaroksaban 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 ogroženosti (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 ogroženosti 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 ogroženosti 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 in varnosti iz kliničnih študij III. faze

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) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95-odstotni interval zaupanja) vrednost p, test superiornosti
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 klinične študije III. faze 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) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	varfarin, titriran na ciljni INR 2,5 (terapevtske meje 2,0 do 3,0) pogostnost dogodkov (100 bolnik let)	razmerje ogroženosti (95- odstotni interval zaupanja) vrednost p
Velike in klinično pomembne majhne krvavitve	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Velike krvavitve	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Smrt zaradi krvavitve*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Krvavitve v kritične organe*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakranialna krvavitev*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfuzija dveh ali več enot koncentriranih eritrocitov ali polne krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Klinično pomembne majhne krvavitve	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Smrt zaradi vseh vzrokov	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) skupina preizkušancev za oceno varnosti zdravila, zdravljena
* nominalno značilno

Poleg klinične študije III. faze ROCKET AF je bila izvedena prospektivna enoskupinska ("single-arm"), postavtorizacijska, neintervencijska, odprta kohortna študija (XANTUS) z oceno izida varnosti in učinkovitosti zdravljenja, vključno s pojavom trombemboličnih dogodkov in velikih krvavitev. V študijo so bili vključeni 6704 bolniki 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 ocene CHADS₂ 1,9 in HAS-BLED 2,0 v primerjavi s povprečno vrednostjo ocene CHADS₂ in HAS-BLED v študiji ROCKET AF, ki sta bili 3,5 oz. 2,8. Pogostnost velikih krvavitev je bila 2,1 na 100 bolnik let. Pogostnost krvavitev s smrtnim izidom je bila 0,2 na 100 bolnik let, in intrakranialnih krvavitev 0,4 na 100 bolnik let. Pogostnost možganske kapi ali sistemske embolije izven osrednjega živčevja je bila 0,8 na 100 bolnik let. Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 162 000 bolnikov iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za ishemično možgansko kap je bila od 0,70 (95 % IZ 0,44–1,13). Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,43 (95 % IZ 0,31–0,59) za intrakranialne krvavitve, 1,04 (95 % IZ 0,65–1,66) za gastrointestinalne krvavitve, 0,41 (95 % IZ 0,31–0,53) za urogenitalne krvavitve in 0,40 (95 % IZ 0,25–0,65) za druge krvavitve.

Bolniki z načrtovano kardioverzijo

V prospektivno, randomizirano, odprto, multicentrično študijo z zaslepljeno oceno končnih izidov (X-VERT) je bilo vključenih 1504 bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija (bolniki, ki niso ali pa so bili predhodno zdravljeni z antikoagulantni). Rivaroksaban so primerjali s prilagojenimi odmerki antagonista vitamina K (randomizirano 2:1), v preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov. Uporabljali so s transezofagealnim ehokardiogramom vodeno (1–5 dni predhodnega zdravljenja) ali konvencionalno kardioverzijo (pri najmanj 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 ogroženosti 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 ogroženosti 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 2124 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 antagonistov 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 ogroženosti 0,59; 95 % IZ 0,47 – 0,76; $p < 0,001$, oziroma razmerje ogroženosti 0,63; 95 % IZ 0,50 – 0,80; $p < 0,001$). Sekundarni 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 randomizirane nadzorovane klinične študije 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 študij Einstein DVT in Einstein PE. V vseh kliničnih študijah je skupno trajanje zdravljenja znašalo do 21 mesecev.

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

V klinični študiji Einstein PE so preučevali 4832 bolnikov z akutno PE pri zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, odvisno od klinične presoje raziskovalca.

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

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

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

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

V študiji Einstein Choice so pri 3396 bolnikih s potrjeno simptomatsko GVT in/ali PE, ki so končali 6–12 mesečno zdravljenje z antikoagulantom preučevali preprečevanje 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 smrtni ali nesmrtni PE.

V klinični študiji 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 ogroženosti: 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 ogroženosti 0,67 ((95 % IZ: 0,47–0,95), nominalna vrednost $p = 0,027$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 60,3 % časa zdravljenja z varfarinom pri povprečnem trajanju zdravljenja 189 dni in 55,4 %, 60,1 % in 62,8 % časa pri 3-, 6- oziroma 12 mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K, ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah od 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenco ponovne VTE ($p = 0,932$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,69 (95 % IZ: 0,35 do 1,35).

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

Preglednica 6: Izsledki glede učinkovitosti in varnosti iz klinične študije III. faze Einstein DVT

Preizkušana populacija	3449 bolnikov s simptomatsko akutno globoko vensko trombozo	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1731	enoksaparin/AVK^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 1718
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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K

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

V klinični študiji Einstein PE (glejte preglednico 7) je bilo prikazano, da je rivaroksaban neinferioren v primerjavi z zdravljenjem z enoksaparinom/antagonisti vitamina K za primarni izid učinkovitosti ($p = 0,0026$ (test neinferiornosti); razmerje ogroženosti: 1,123 (0,749–1,684)). O predhodno opredeljeni čisti klinični koristi (izid primarne učinkovitosti in velike krvavitve) so poročali z razmerjem ogroženosti 0,849 ((95 % IZ: 0,633–1,139), nominalna vrednost $p = 0,275$). INR vrednosti so bile v terapevtskih mejah povprečno 63 % časa pri povprečnem trajanju zdravljenja 215 dni in

57 %, 62 % in 65 % časa pri 3-, 6-, in 12-mesecih načrtovanega trajanja zdravljenja v posamezni skupini. V skupini, ki je prejela enoksaparin/antagoniste vitamina K ni bilo jasnega razmerja med povprečno vrednostjo TTR (Time in Target INR v mejah 2,0 do 3,0) pri enako velikih tercilih in incidenci ponovne VTE ($p = 0,082$ za interakcije). V najvišji tercili glede na sredino je bilo razmerje ogroženosti z rivaroksabanom v primerjavi z varfarinom 0,642 (95 % IZ: 0,277–1,484).

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

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

Preizkušana populacija	4832 bolnikov z akutno simptomatsko PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2419	enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 2413
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 ni mogoče izključiti	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Velike ali klinično pomembne majhne krvavitve	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Velike krvavitve	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K

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

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

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

Preizkušana populacija	8281 bolnikov z akutno simptomatsko GVT ali PE	
Odmerek in trajanje zdravljenja	rivaroksaban ^{a)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4150	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ali 12 mesecev N = 4131

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 15 mg dvakrat na dan 3 tedne, nato pa odmerek po 20 mg enkrat na dan
b) enoksaparin vsaj 5 dni, sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K in enoksaparinom in nadaljevanje zdravljenja z antagonisti vitamina K
* $p < 0,0001$ (neinferiornost glede na predhodno opredeljeno razmerje ogroženosti 1,75); razmerje ogroženosti: 0,886 (0,661–1,186)

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

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

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

Preizkušana populacija	1197 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 ogroženosti: 0,185 (0,087–0,393)

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

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

Preizkušana populacija	3396 bolnikov z nadaljevalnim preprečevanjem ponovne venske trombembolije		
Odmerek	rivaroksaban 20 mg enkrat na dan N = 1107	rivaroksaban 10 mg enkrat na dan N = 1127	acetilsalicilna kislina 100 mg enkrat na dan N = 1131
Mediana trajanja zdravljenja [interkvartilni razpon]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Simptomatska ponovna VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomatska ponovna PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomatska ponovna GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
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) rivaroksaban 20 mg enkrat na dan v primerjavi z acetilsalicilno kislino 100 mg enkrat na dan; razmerje ogroženosti = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

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

Poleg programa EINSTEIN, III. faze, je bila izvedena prospektivna, neintervencijska, odprta kohortna študija (XALIA) z osrednjo obravnavo izidov ponovnih VTE, velikih krvavitev in smrti. V študijo je bilo vključenih 5142 bolnikov z akutno GVT, pri katerih so ocenjevali varnost dolgotrajnega zdravljenja z rivaroksabanom v primerjavi s standardnim antikoagulantnim zdravljenjem v klinični praksi. Odstotek velikih krvavitev, ponovnih VTE in smrti zaradi vseh vzrokov je bil za rivaroksaban 0,7 %, 1,4 % oziroma 0,5 %. Bolniki so se razlikovali v osnovnih značilnostih, kot so na primer starost, rakava obolenja 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 ogroženosti rivaroksabana v primerjavi s standardnim zdravljenjem za velike krvavitve, ponovno VTE in smrt zaradi vseh vzrokov je bilo 0,77 (95 % IZ 0,40–1,50), 0,91 (95 % IZ 0,54–1,54) oziroma 0,51 (95 % IZ 0,24–1,07). Ta opažanja v vsakdanji klinični praksi potrjujejo dokazan varnostni profil za to indikacijo.

V neintervencijski študiji po pridobitvi dovoljenja za promet pri več kot 40 000 bolnikov brez anamneze raka iz štirih držav, je bil rivaroksaban predpisan za zdravljenje ali preprečevanje GVT in PE. Pogostnost dogodkov na 100 bolnik-let za simptomatske/klinične VTE/trombembolične dogodke, ki privedejo do hospitalizacije, je bila od 0,64 (95 % IZ 0,40–0,97) v Združenem kraljestvu do 2,30 (95 % IZ 2,11–2,51) v Nemčiji. Pogostnost krvavitev na 100 bolnik-let, ki so privedle do hospitalizacije, je bila 0,31 (95 % IZ 0,23–0,42) za intrakranialne krvavitve, 0,89 (95 % IZ 0,67–1,17) za gastrointestinalne krvavitve, 0,44 (95 % IZ 0,26–0,74) za urogenitalne krvavitve in 0,41 (95 % IZ 0,31–0,54) za druge krvavitve.

Pediatrična populacija

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

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

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

Primarni izid učinkovitosti je bila simptomatska ponovna VTE. Primarni izid varnosti je bil sestavljen iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve (CRNMB, clinically relevant non-major bleeding). Vsi izidi učinkovitosti in varnosti so bili centralno ovrednoteni s strani neodvisne komisije, ki ni poznala dodeljenega zdravljenja. Izsledki glede učinkovitosti in varnosti so prikazani v nadaljevanju v preglednicah 11 in 12.

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

Preglednica 11: Izsledki glede učinkovitosti ob koncu glavnega obdobja zdravljenja

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov kliničnih študij z zdravilom Svarya 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.

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.

Bioekvivalenca je bila dokazana za formulacijo orodisperzibilni film v primerjavi s tableto pri odmerku 10 mg na tešče in pri odmerku 20 mg po zaužitju obroka.

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 aktivnim izločanjem preko ledvic.

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

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

V humani plazmi je rivaroksaban najbolj učinkovit v nespremenjeni obliki; pomembnih ali aktivnih presnovkov v krvnem obtoku ni. Sistemske očistke 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 uporabi zdravila pri bolnikih z ledvičnim očistkom <15 ml/min ni na voljo.

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

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

Farmakokinetični podatki pri bolnikih

Pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban 10 mg enkrat na dan za preprečevanje VTE, 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 Emax. Za PČ je bolj primeren linearni model. Krivulje se pomembno razlikujejo glede na različne uporabljene PČ reagente. Kadar je bil uporabljen Neoplastin, je bil izhodiščni PČ približno 13 sekund in naklon krivulje približno 3 do 4 s/(100 mikrogramov/l). Izsledki PK/PD analiz iz kliničnih študij II. in III. faze so skladni z izsledki, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah. 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

Za primarno preprečevanje VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
povidon K30
makrogolglicerol hidroksistearat
natrijev lavrilsulfat
sukraloza
maltodekstrin
rdeči železov oksid
aroma poprove mete
trietilcitrát
glicerol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo je treba shranjevati v originalni ovojnini in za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En orodisperzibilni film je pakiran v 4-slojni laminatni ovojnini (tj. papir/PET/Alu/PE-vrečka).

Velikost pakiranja

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
številka 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

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

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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 ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC(-I), ODGOVOREN(-I) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca(-ev), odgovornega(-ih) za sproščanje serij

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

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 ALI 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**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti paket izobraževalnega gradiva, namenjen vsem zdravnikom, ki bodo predvidoma predpisovali/uporabljali zdravilo Svarya. Paket izobraževalnega gradiva je namenjen povečanju ozaveščenosti o možnem tveganju za krvavitve med zdravljenjem z zdravilom Svarya in zagotavljanju navodil o obvladovanju tega tveganja. Paket izobraževalnega gradiva za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za predpisovalce
- 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 zdravnike mora vsebovati naslednja ključna varnostna sporočila:

- 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 prejeti opozorilno kartico za bolnika in 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 rivaroksaban.

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, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En orodisperzibilni film vsebuje 10 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat. Za več informacij glejte navodila za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilni filmi

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

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

Zdravilo shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SOPOTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
števila 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Svariya 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 NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Svariya 15 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En orodisperzibilni film vsebuje 15 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat. Za več informacij glejte navodila za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilni filmi

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

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

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SOPOTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
števila 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Svariya 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 NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Svariya 20 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En orodisperzibilni film vsebuje 20 mg rivaroksabana.

3. SEZNAM POMŽNIH SNOVI

Vsebuje makroglicerol hidroksistearat. Za več informacij glejte navodila za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

orodisperzibilni filmi

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILOO 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

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SOPOTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
števila 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Svariya 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vključena je 2D črna koda z edinstvenim identifikatorjem.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
VREČICE**

1. IME ZDRAVILA

Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

Olupite tukaj

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
VREČICE**

1. IME ZDRAVILA

Svariya 15 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4 ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

Olupite tukaj

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
VREČICE**

1. IME ZDRAVILA

Svariya 20 mg orodisperzibilni filmi rivaroksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4 ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

Olupite tukaj

B. NAVODILO ZA UPORABO

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA [Svariya 10 mg/ 15 mg/ 20 mg orodisperzibilni filmi]

Opozorilna kartica za bolnika
Shilpa (logotip)

Svariya 10 mg (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku) **Svariya 15 mg** (označite polje, ki ustreza predpisanemu odmerku) **Svariya 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 Svariya (rivaroksaban) proti strjevanju krvi

Ime in priimek:

Naslov:

Datum rojstva:

Telesna masa:

Druga zdravila/bolezni:

V nujnem primeru obvestite:

Ime e 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 Svariya, zato ga ne uporabljajte.

Kaj moram vedeti o zdravilu Svariya?

- ♦ Zdravilo redči kri, kar preprečuje nastajanje nevarnih krvnih strdkov.
- ♦ Pri jemanju zdravila 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, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko tveganje za nastanek krvnih strdkov poveča.
- ♦ Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Svariya 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 Svariya.

Kdaj naj se posvetujem z zdravnikom?

Pri uporabi zdravil za redčenje krvi, kot je zdravilo Svariya, je pomembno, da poznate njegove možne neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinek je krvavitev. Če veste, da pri vas obstaja tveganje za krvavitve, ne začnite z jemanjem zdravila Svariya, 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 oslabeledost
- ♦ 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 urinu, ki je zato lahko rožnat ali rjavkast, rdeče ali črno blato
- ♦ izkašljevanje ali bruhanje krvi ali vsebine, podobne kavni usedlini

Kako naj jemljem Svarya?

- ♦ Za zagotovitev ustrezne zaščite
- se lahko zdravilo Svarya 10 mg vzame s hrano ali brez nje
- je treba zdravilo Svarya 15 mg vzeti skupaj s hrano
- je treba zdravilo Svarya 20 mg vzeti skupaj s hrano

Navodila za uporabo

Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi 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 s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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 Svariya in za kaj se uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Svariya
3. Kako jemati zdravilo Svariya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Svariya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Svariya in za kaj se uporablja

Zdravilo Svariya vsebuje učinkovino rivaroksaban in se uporablja pri odraslih za:

- preprečevanje nastanka krvnih strdkov v venah po operaciji zamenjave kolka ali kolena. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo, ker imate po kirurškem posegu povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov.
- zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog (globoka venska tromboza) in v krvnih žilah vaših pljuč (pljučna embolija) ter preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah vaših nog in/ali pljučih.

Zdravilo Svariya 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 začnete jemati zdravilo Svariya Ne jemljite

zdravila Svariya

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate prekomerno krvavitev,
- če imate bolezen ali stanje v organu telesa, ki povečuje tveganje za hudo krvavitev (npr. želodčno razjedo, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh),
- če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen če menjate antikoagulantno zdravljenje ali če prejimate heparin prek venskega ali arterijskega katetra za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki povečuje tveganje za krvavitev,
- če ste noseči ali dojite.

Ne jemljite zdravila Svariya in obvestite zdravnika, če kaj od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Svariya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Svariya

- če imate povečano tveganje za krvavitve, kar je lahko primer v naslednjih situacijah:
 - zmerna ali huda ledvična bolezen, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki deluje v telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), ko spreminjate antikoagulantno zdravljenje ali med prejemanjem heparina skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo Svariya“)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ga zdravljenje ne more uravnati
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzroči krvavitev, npr. vnetje črevesja ali želodca ali vnetje požiralnika, npr. zaradi gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezen, pri kateri se želodčna kislina vrača v požiralnik) ali tumorjev v želodcu, črevesju, spolnih organih ali sečilih
 - težave s krvnimi žilami v zadnjem delu oči (retinopatija)
 - pljučna bolezen, pri kateri so bronhiji razširjeni in polni gnoja (bronhiektazija), ali predhodno krvavitev v pljuči
- če imate protetično srčno zaklopko
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (motnja imunskega sistema, ki povzroča povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo odločil, ali je treba zdravljenje spremeniti.
- če zdravnik ugotovi, da je vaš krvni tlak nestabilen ali je načrtovano drugo zdravljenje ali kirurški poseg za odstranitev krvnega strdka iz pljuč.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svariya. 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 Svariya jemljete pred in po kirurškem posegom točno ob predpisanem času, ki vam ga je svetoval zdravnik.
- Če je pri kirurškem posegu potrebna uporaba katetra ali dajanje injekcije v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali lajšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da zdravilo Svariya jemljete točno ob urah, ki vam jih je predpisal zdravnik,
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije občutite otrplost ali šibkost v nogah ali težave s črevesjem ali mehurjem, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Svariya 10 mg orodisperzibilni filmi se **ne priporoča pri osebah, mlajših od 18 let**. Na voljo ni dovolj podatkov o njegovi uporabi pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Svariya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta.

- Če jemljete
 - nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), razen če se uporabljajo samo na koži,
 - ketokonazol v tabletah (za zdravljenje Cushingovega sindroma – stanje, ko telo proizvaja preveč kortizola)
 - nekatera zdravila proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin),

- nekatera protivirusna zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir),
- druga zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagonisti vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol),
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. naproksen ali acetilsalicilna kislina),
- dronedaron, zdravilo za zdravljenje nenormalnega srčnega utripa,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svarya, saj se lahko učinek zdravila Svarya poveča. Zdravnik bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da imate povečano tveganje za razvoj želodčnih ali črevesnih razjed, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- Če jemljete
 - nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije,
 - rifampicin, antibiotik.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svarya, saj se lahko učinek zdravila Svarya zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Svarya in ali je potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Svarya, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi zanosili, med jemanjem zdravila Svarya uporabljajte zanesljivo kontracepcijo. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, o tem takoj obvestite zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Svarya lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4, „Možni neželeni učinki“). Če se pojavijo ti simptomi, ne smete voziti, kolesariti ali uporabljati orodja ali strojev.

Zdravilo Svarya vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat in natrij

Makrogolglicerol hidroksistearat lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

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

3. Kako jemati zdravilo Svarya

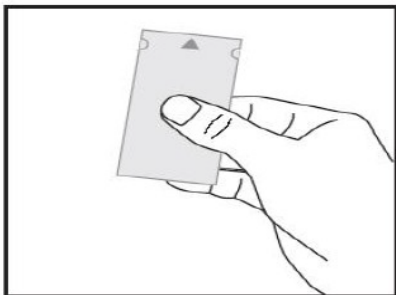
Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Svarya 10 mg orodisperzibilni filmi so namenjeni peroralni uporabi in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje ter z vodo ali brez nje. Film pustite, da se raztopi v ustih, preden ga pogoltnete s slino.

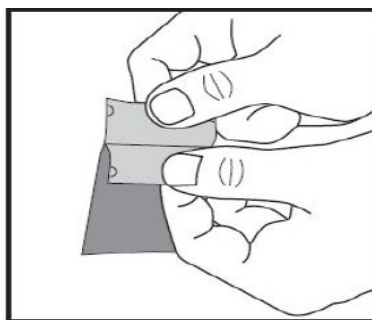
Navodila za ravnanje z zdravilom Svarya

Pomembno: Orodisperzibilnih filmov ne prijemajte z mokrimi rokami.

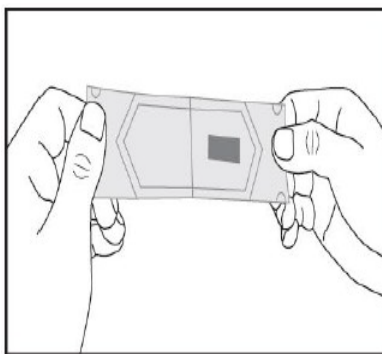
- a) Vzemite vrečico, poiščite puščico na eni od krajših stranic in vrečico držite s to stranjo obrnjeno navzgor.



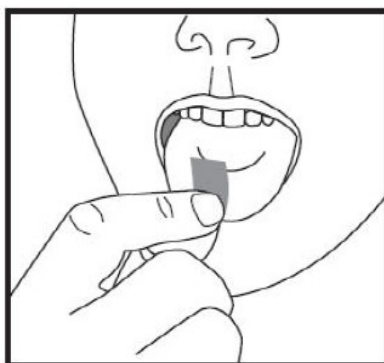
- b) Nežno odlepите oba dela vrečice na mestu puščice. Sedaj lahko vsak del držite med palcem in kazalcem, pri čemer uporabite eno roko za vsak del.



- c) Previdno odtrgajte oba dela vrečice v nasprotnih smereh, dokler se ne ločita. Zdaj je viden orodisperzibilni film, ki je nameščen na enem od ločenih delov vrečice.



- d) S suhimi prsti vzemite orodisperzibilni film iz vrečice in ga vstavite v usta neposredno na jezik. Film se bo hitro raztopil, tako da ga boste lahko zlahka pogoltnili.



Orodisperzibilni film je treba položiti v usta, na jezik. Preden orodisperzibilni film položite na jezik, morajo biti usta prazna in prsti suhi. Vzemite ga takoj, ko odprete vrečko.

Kolikšen odmerek zdravila morate vzeti

- Za preprečevanje krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena
Priporočeni odmerek je en film zdravila Svariya 10 mg enkrat na dan.
- Za zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in krvnih strdkov v krvnih žilah pljuč ter za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov
Po najmanj 6 mesecih zdravljenja krvnih strdkov je priporočeni odmerek en film po 10 mg enkrat na dan ali en film po 20 mg enkrat na dan. Zdravnik vam je predpisal zdravilo Svariya 10 mg enkrat na dan.

Zdravilo Svariya orodisperzibilni film lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Kdaj morate vzeti zdravilo Svariya

Orodispersibilni film jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne bo svetoval, da zdravilo prenehate jemati.

Najbolje je, če orodisperzibilni film jemljete vsak dan ob istem času, da ga ne boste pozabili vzeti. Zdravnik bo odločil, kako dolgo morate nadaljevati z zdravljenjem.

Za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena:

Prvi orodisperzibilni film vzemite 6–10 ur po kirurškem posegu.

Če ste imeli velik kirurški poseg na kolku, boste orodisperzibilni film običajno jemali 5 tednov.

Če ste imeli velik kirurški poseg na kolenu, boste orodisperzibilni film običajno jemali 2 tedna.

Če ste vzeli več zdravila Svariya, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Svariya orodisperzibilni film, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Preveliko odmerjanje zdravila Svariya poveča tveganje za krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Svariya

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Naslednji dan vzemite naslednji orodisperzibilni film in nato nadaljujte z jemanjem enega orodisperzibilnega filma enkrat na dan, kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni orodisperzibilni film.

Če ste prenehali jemati zdravilo Svariya

Ne prenehajte jemati zdravila Svariya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Svariya preprečuje nevarne zaplete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, čeprav se ti ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Svarya povzroči krvavitve, ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Obsežna krvavitev lahko povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka (šok). V nekaterih primerih krvavitev morda ni očitna.

Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

- **Znaki krvavitve**
 - krvavitev v možganih ali v notranjosti lobanje (simptomi lahko vključujejo glavobol, enostransko šibkost, bruhanje, epileptične napade, zmanjšano raven zavesti in otrdelost vratu. Gre za resno stanje, kjer je potrebna nujna medicinska pomoč. Takoj poiščite zdravniško pomoč!)
 - dolgotrajna ali obsežna krvavitev
 - izjemna šibkost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol, nepojasnjeno otekanje, zasoplost, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno nadzoroval ali spremenil zdravljenje.

- **Znaki hudih kožnih reakcij**
 - obsežen intenziven kožni izpuščaj, mehurji ali lezije sluznice, npr. v ustih ali 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**
 - otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla; 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 in oslabelost ali zasoplost
- krvavitev v želodcu ali črevesju, krvavitev iz sečil in spolovil (vključno s krvjo v urinu in močno menstrualno krvavitvijo), krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni
- krvavitev v očesu (vključno s krvavitvijo iz beločnice)
- krvavitev v tkivo ali telesno votlino (hematom, modrice)
- izkašljevanje krvi
- krvavitev iz kože ali pod kožo
- krvavitev po kirurškem posegu
- izcedek krvi ali tekočine iz kirurške rane
- otekanje okončin
- bolečine v okončinah
- okvarjena delovanje ledvic (lahko se pokaže s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- povišana telesna temperatura
- bolečine v trebuhu, prebavne motnje, slabost ali bruhanje, zaprtje, driska
- nizek krvni tlak (simptomi so lahko omotica ali omedlevica ob vstajanju)

- splošna oslabeledost in pomanjkanje energije (šibkost, utrujenost), glavobol, omotica
- izpuščaj, srbeča koža
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečane vrednosti nekaterih jetrnih encimov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev v možganih ali v notranjost lobanje (glej zgoraj, znaki krvavitve)
- krvavitev v sklep, ki povzroča bolečino in oteklino
- trombocitopenija (nizko število trombocitov, ki so celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- alergijske reakcije, vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami
- okvarjena delovanje jeter (lahko se pokaže s preiskavami, ki jih opravi zdravnik)
- izvidi krvnih preiskav lahko pokažejo povečanje bilirubina, nekaterih encimov trebušne slinavke ali jetrnih encimov ali števila trombocitov
- omedlevica
- slabo počutje
- pospešen srčni utrip
- suha usta
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- krvavitev v mišico
- holestaza (zmanjšan pretok žolča), hepatitis, vključno s poškodbo jetrnih celic (vnetje jeter, vključno s poškodbo jeter)
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- lokalizirano otekanje
- zbiranje krvi (hematom) v dimljah kot zaplet srčnega posega, pri katerem se kateter vstavi v arterijo v nogi (psevdoanevrizma)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- kopičenje eozinofilov, vrste belih granulocitnih krvnih celic, ki povzročajo vnetje pljuč (eozinofilna pljučnica)

Neznana pogostnost (pogostost ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved po hudi krvavitvi
- krvavitev v ledvicah, včasih s prisotnostjo krvi v urinu, kar vodi do nezmožnosti ledvic, da delujejo pravilno (nefropatija, povezana z antikoagulantami)
- povečan pritisk v mišicah nog ali rok po krvavitvi, kar vodi do bolečine, otekline, spremenjene občutljivosti, odrevenelosti ali paralize (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 Svarya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vrečki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo je treba shranjevati v originalni ovojnini in za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravil 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 Svariya

- Učinkovina je rivaroksaban.
- Druge sestavine zdravila so:
mikrokristalna celuloza, hipromeloza, povidon K30, makrogolglicerol hidroksistearat, natrijev lavrilsulfat, sukraloza, maltodekstrin, rdeči železov oksid, aroma poprove mete, trietilcitrat, glicerol

Izgled zdravila Svariya in vsebina pakiranja

Zdravilo Svariya 10 mg orodisperzibilni film je svetlo rdeč tanek film pravokotne oblike, ki se raztopi v ustih.

En orodisperzibilni film je pakiran v 4-slojni laminatni ovojnini (tj. papir/PET/Alu/PE-vrečica).

Velikost pakiranja

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
številka 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

Proizvajalec

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {xxx}.

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

Navodila za uporabo

Svariya 15 mg orodisperzibilni filmi Svariya 20 mg orodisperzibilni filmi 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 s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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 Svariya in za kaj se uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Svariya
3. Kako jemati zdravilo Svariya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Svariya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Svariya in za kaj se uporabljamo

zdravilno Svariya vsebuje učinkovino rivaroksaban.

zdravilno Svariya se uporablja pri odraslih za:

- preprečevanje nastanka krvnih strdkov v možganih (možganska kap) in drugih žilah v telesu, če imate obliko nepravilnega srčnega ritma, imenovano nevalvularna atrijska fibrilacija.
- zdravljenje krvnih strdkov v venah vaših nog (globoka venska tromboza) in v krvnih žilah pljuč (pljučna embolija) ter preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah vaših nog in/ali pljuč.

Svariya se uporablja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, s telesno maso 30 kg ali več za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v venah ali žilah pljuč po začetnem zdravljenju, ki traja najmanj 5 dni, z injekcijskimi zdravili za zdravljenje krvnih strdkov.

Zdravilo Svariya 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 začnete jemati zdravilo Svariya Ne jemljite

zdravilo Svariya

- če ste alergični na rivaroksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate prekomerno krvavitev.
- če imate bolezen ali stanje v organu telesa, ki povečuje tveganje za hudo krvavitev (npr. želodčne razjede, poškodbo ali krvavitev v možganih, nedavno operacija možganov ali očeh)

- če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), razen če menjate antikoagulantno zdravljenje ali če prejimate heparin prek venskega ali arterijskega katetra za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki povečuje tveganje za krvavitev
- če ste noseči ali dojite

Ne jemljite zdravila Svariya in obvestite zdravnika, če kaj od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila Svariya se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Svariya

- če imate povečano tveganje za krvavitve, kar je lahko primer v naslednjih situacijah:
 - huda ledvična bolezen pri odraslih in zmerna ali huda ledvična bolezen pri otrocih in mladostnikih, saj lahko delovanje ledvic vpliva na količino zdravila, ki deluje v telesu
 - če jemljete druga zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, apiksaban ali heparin), ko spreminjate antikoagulantno zdravljenje ali med prejemanjem heparina skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra (glejte poglavje „Druga zdravila in Svariya“)
 - motnje strjevanja krvi
 - zelo visok krvni tlak, ki ga zdravljenje ne more uravnavati
 - bolezen želodca ali črevesja, ki lahko povzročijo krvavitev, npr. vnetje črevesja ali želodca ali vnetje požiralnika, npr. zaradi gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezen, pri kateri se želodčna kislina vrača v požiralnik) ali tumorjev v želodcu, črevesju, spolnih organih ali sečilih
 - težave s krvnimi žilami v zadnjem delu oči (retinopatija)
 - pljučna bolezen, pri kateri so bronhiji razširjeni in polni gnoja (bronhiektazija), ali predhodno krvavitev v pljuči
- če imate protetično srčno zaklopko
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (motnja imunskega sistema, ki povzroča povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo odločil, ali je treba zdravljenje spremeniti.
- če zdravnik ugotovi, da je vaš krvni tlak nestabilen ali je načrtovano drugo zdravljenje ali kirurški poseg za odstranitev krvnega strdka iz pljuč

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svariya. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je potreben skrben nadzor.

Če je pri vas potreben kirurški poseg

- je zelo pomembno, da zdravilo Svariya jemljete pred in po kirurškem posegom točno ob predpisanem času, kot vam ga je svetoval zdravnik.
- Če je za kirurškim posegu potreben kateter ali dajanje injekcije v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali lajšanje bolečin):
 - je zelo pomembno, da Svariya vzamete pred in po injekciji ali odstranitvi katetra točno ob časih, ki vam jih je določil zdravnik
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije občutite otrplost ali šibkost v nogah ali težave z črevesjem ali mehurjem, ker je potrebna nujna medicinska pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Svariya orodisperzibilni filmi **ni priporočljivo za otroke s telesno maso pod 30 kg.**

Ni dovolj podatkov o uporabi zdravila Svariya pri otrocih in mladostnikih v indikacijah za odrasle.

Druga zdravila in zdravilo Svariya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta.

- Če jemljete
 - nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), razen če se uporabljajo samo na koži
 - ketokonazol v tabletah (za zdravljenje Cushingovega sindroma – ko telo proizvaja preveč kortizola)
 - nekatera zdravila proti bakterijskim okužbam (npr. klaritromicin, eritromicin)
 - nekatera protivirusna zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS (npr. ritonavir)
 - druga zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi (npr. enoksaparin, klopidoogrel ali antagonisti vitamina K, kot sta varfarin in acenokumarol)
 - protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. naproksen ali acetilsalicilna kislina)
 - dronedaron, zdravilo za zdravljenje nenormalnega srčnega utripa
 - nekatera zdravila za zdravljenje depresije (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI))

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svariya, saj se lahko učinek zdravila Svariya poveča. Zdravnik bo odločil, ali potrebujete zdravljenje s tem zdravilom in ali je pri vas potreben skrben nadzor.

Če zdravnik meni, da imate povečano tveganje za razvoj želodčnih ali črevesnih razjed, vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje nastanka razjed.

- Če jemljete
 - nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije
 - rifampicin, antibiotik

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo Svariya, saj se lahko učinek zdravila Svariya zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Svariya in ali je potreben skrben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Svariya, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi zanosili, med jemanjem zdravila Svariya uporabljajte zanesljivo kontracepcijo. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, o tem takoj obvestite zdravnika, ki se bo odločil o vašem nadaljnjem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Svariya lahko povzroči omotico (pogost neželeni učinek) ali omedlevico (občasen neželeni učinek) (glejte poglavje 4, „Možni neželeni učinki“). Če se pojavijo ti simptomi, ne smete voziti, kolesariti ali uporabljati orodja ali strojev.

Zdravilo Svariya vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat in natrij Makrogolglicerol hidroksistearat lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na film za raztapljanje v ustih, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Svariya

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z

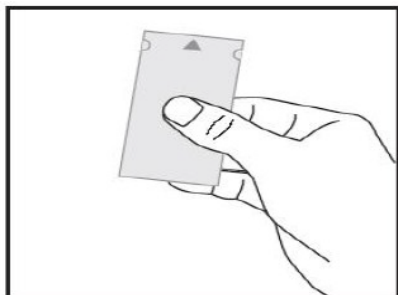
zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Svariya 15 mg in 20 mg filmi so namenjeni peroralni uporabi in se jemljejo s hrano, z vodo ali brez nje. Film se raztopi v ustih, preden ga pogoltnete s slino.

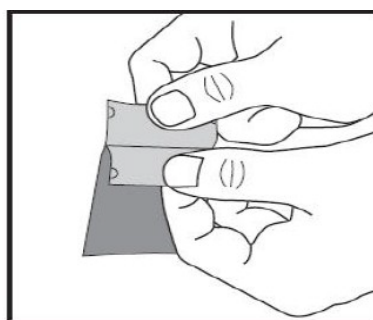
Navodila za ravnanje z zdravilom Svariya

Pomembno: Filma za raztapljanje v ustih ne uporabljajte z mokrimi rokami.

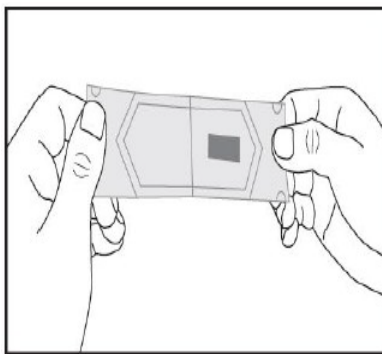
- a) Vzemite vrečko, poiščite puščico na eni od krajših strani in vrečko držite s to stranjo navzgor.



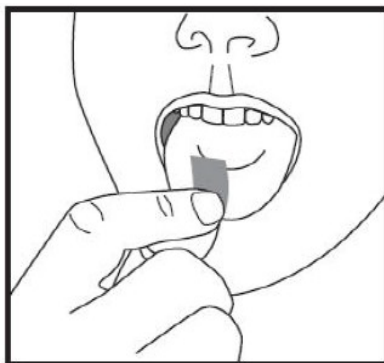
- b) Nežno odlepите oba dela vrečice na mestu puščice. Sedaj lahko vsak del držite med palcem in kazalcem, pri čemer uporabite eno roko za vsak del.



- c) Previdno rodttrgajte oba dela vrečice v nasprotnih smereh, dokler se ne ločita. Zdaj je viden orodisperzibilni film, ki je nameščen na enem od ločenih delov vrečice.



- d) S suhimi prsti vzemite orodisperzibilni film iz vrečice in ga vstavite v usta neposredno na jezik. Film se bo hitro raztopil, tako da ga boste lahko zlahka pogoltnili.



Orodisperzibilni film je treba položiti v usta, na jezik. Pred tem morajo biti usta prazna in prsti suhi. Film je treba vzeti takoj po odprtju vrečice.

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 en orodisperzibilni film zdravila Svariya 20 mg enkrat na dan. Če imate težave z ledvicami, se lahko odmerek zmanjša na en orodisperzibilni film zdravila Svariya 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 en orodisperzibilni film zdravila Svariya 15 mg enkrat na dan (ali na en orodisperzibilni film zdravila Svariya 10 mg enkrat na dan v primeru, da vaše ledvice ne delujejo pravilno) skupaj z antitrombotikom, kot je klopidoogrel, 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 en orodisperzibilni film zdravila Svariya 15 mg dvakrat na dan prve 3 tedne. Po 3 tednih pa je priporočeni odmerek en orodisperzibilni film zdravila Svariya 20 mg enkrat na dan. Po vsaj 6 mesecih zdravljenja krvnih strdkov se lahko zdravnik odloči, da se zdravljenje nadaljuje z enim orodisperzibilnim filmom po 10 mg enkrat na dan ali z enim orodisperzibilnim filmom po 20 mg enkrat na dan.
Če imate težave z ledvicami in jemljete po en orodisperzibilni film zdravila Svariya 20 mg enkrat na dan, se po 3 tednih zdravnik lahko odloči za zdravljenje z manjšim odmerkom – enim orodisperzibilnim filmom zdravila Svariya 15 mg enkrat na dan, če je tveganje za krvavitve večje kot tveganje za nastanek krvnega strdka.

- Otroci in mladostniki

Odmerek zdravila Svariya 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 en orodisperzibilni film **zdravila Svariya 15 mg** enkrat na dan.
- Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike s **telesno maso 50 kg ali več** je en orodisperzibilni film **zdravila Svariya 20 mg** enkrat na dan.

Vsak odmerek zdravila Svariya vzemite s pijačo (vodo ali sokom) med obrokom. Orodisperzibilne filme jemljite vsak dan ob približno istem času. Smiselno si je nastaviti opomnik za jemanje orodisperzibilnih filmov. Za starše in skrbnike: bodite pozorni, da je otrok vzel celoten odmerek zdravila.

Ker je odmerek zdravila Svariya odvisen od telesne mase, so pomembni redni obiski pr zdravniku, saj bo morda treba odmerek prilagoditi glede na spremembo telesne mase. Odmerka zdravila Svariya nikoli ne prilagajajte sami. Če bo potrebno, bo odmerek prilagodil zdravnik.

Če potrebujete manjši odmerek, orodisperzibilnih filmov ne delite. Če je potreben manjši odmerek, uporabite drugo obliko zdravila npr. zdravilo Svariya zrnca za peroralno suspenzijo.

Če odmerek izpljunete ali izbruhate

- v prvih 30 minutah po zaužitju zdravila Svariya, vzemite nov odmerek;
 - več kot 30 minut po zaužitju zdravila Svariya, ne vzemite novega odmerka. V tem primeru vzemite naslednji odmerek zdravila Svariya ob običajnem času.
- Če po jemanju zdravila Svariya odmerek vedno znova izpljunete ali izbruhate, se posvetujte z zdravnikom.

Kdaj morate vzeti zdravilo Svariya

Orodisperzibilni film (-e) vzemite vsak dan, dokler vam zdravnik ne bo svetoval, da zdravilo prenehate jemati.

Najbolje je, če orodisperzibilni film (-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 Svariya tako, kot vam je svetoval zdravnik.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Svariya

- Odrasli, otroci in mladostniki

Če jemljete en orodisperzibilni film po 20 mg ali en orodisperzibilni film po 15 mg enkrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot en orodisperzibilni film v enem dnevu, da bi s tem nadomestili pozabljeni odmerek. Naslednji orodisperzibilni film vzemite naslednji dan, potem pa nadaljujte z jemanjem enega orodisperzibilnega filma enkrat na dan.

- Odrasli

Če jemljete en orodisperzibilni film po 15 mg dvakrat na dan in ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Ne vzemite več kot dveh orodisperzibilnih filmov po 15 mg v enem dnevu. Če ste pozabili vzeti odmerek, lahko vzamete dva orodisperzibilna filma po 15 mg hkrati, to je skupaj dva orodisperzibilna filma (30 mg) na dan. Naslednji dan nadaljujte z jemanjem enega orodisperzibilnega filma po 15 mg dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Svariya, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč orodisperzibilnih filmov zdravila Svariya, se takoj posvetujte z zdravnikom. Prevelika količina zdravila Svariya poveča tveganje za krvavitve.

Če ste prenehali jemati zdravilo Svariya

Ne prenehajte jemati zdravila Svariya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Svariya 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 lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, čeprav se ti ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Tako kot druga podobna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov lahko tudi zdravilo Svarya 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 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 poiščite 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, 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 oslabeledost 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 vrtoглаvice 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 1000 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 (nefropatija, povezana z antikoagulantni)
- 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 Svarya, 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 (pojavijo 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 Svariya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo je treba shranjevati v originalni ovojni in za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

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 Svariya

- Učinkovina je rivaroksaban.
- Druge sestavine zdravila so
- mikrokristalna celuloza, hipromeloza, povidon K30, makrogolglicerol hidroksistearat, natrijev lavrilsulfat, sukraloza, maltodekstrin, rdeči železov oksid, aroma poprove mete, trietilcitrat, glicerol.

Izgled zdravila Svariya in vsebina pakiranja

Zdravilo Svariya 15 mg in 20 mg orodisperzibilni filmi je svetlo rdeč tanek film pravokotne oblike, ki se raztopi v ustih.

En orodisperzibilni filmi je pakiran v 4-slojno laminirano ovojnino (tj. papir/PET/alu/PE vrečica).

Velikost pakiranja

10 orodisperzibilnih filmov

30 orodisperzibilnih filmov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
številka 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španija

Proizvajalec

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne{xxx}.

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