

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

XABOPLAX 20 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabánu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 29 mg laktózy, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

XABOPLAX 20 mg filmom obalené tablety:

Hnedočervené, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 6,6 mm, na jednej strane s označením “20” a hladké na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### *Dospelí*

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek  $\geq 75$  rokov, diabetes mellitus, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.

Liečba hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia recidívy DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4. pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

##### *Pediatrická populácia*

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia recidívy VTE u detí a dospelých mladších ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg a po minimálne 5 dňoch od začiatkovej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých*

Odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne, čo je aj odporúčaná maximálna dávka.

Liečba rivaroxabánom má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť rivaroxabán a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

### *Liečba DVT, liečba PE a prevencia recidívy DVT a PE u dospelých*

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia recidívy DVT a PE 20 mg jedenkrát denne..

U pacientov s DVT alebo PE vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zväziť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zväziť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo recidivujúcou DVT alebo PE v anamnéze.

Ak je indikovaná dlhodobá prevencia recidívy DVT a PE (po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE), odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. U pacientov, u ktorých sa riziko recidívy DVT alebo PE považuje za vysoké, ako sú pacienti s komplikovanými komorbiditami, alebo u ktorých sa vyvinula recidíva DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii s rivaroxabánom 10 mg jedenkrát denne, sa má zväziť podávanie rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne.

Dĺžka liečby a výber dávky sa majú individualizovať po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

	Časové obdobie	Rozpis dávkovania	Celková denná dávka
Liečba a prevencia recidívy DVT a PE	1.-21. deň	15 mg dvakrát denne	30 mg
	od 22. dňa	20 mg jedenkrát denne	20 mg
Prevencia recidívy DVT a PE	po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE	10 mg jedenkrát denne alebo 20 mg jedenkrát denne	10 mg alebo 20 mg

Aby sa po 21. dni liečby zabezpečil plynulý prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie rivaroxabánu na úvodnú liečbu DVT/PE.

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1.-21. deň), pacient má okamžite užiť rivaroxabán, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg rivaroxabánu denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania na nasledujúci deň.

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby, keď pacient užíva len jednu tabletu denne, pacient má užiť rivaroxabán okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne ako predtým. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

### *Liečba VTE a prevencia recidívy VTE u detí a dospelých*

Liečba rivaroxabánom u detí a dospelých mladších ako 18 rokov sa má začať minimálne po 5 dňoch začiatočnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

Dávka pre deti a dospelých sa vypočíta na základe telesnej hmotnosti.

- Telesná hmotnosť 50 kg alebo viac:  
odporúčaná dávka je 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Telesná hmotnosť od 30 do 50 kg:  
odporúčaná dávka je 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Informácie pre pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom rivaroxabánu v liekovej forme granulat na perorálnu suspenziu.

Telesná hmotnosť dieťaťa sa má pravidelne sledovať a dávka kontrolovať. Je to z dôvodu zaistenia udržania liečebnej dávky. Úpravy dávky sa majú robiť len na základe zmien telesnej hmotnosti.

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať aspoň po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí, ktoré by podporovali zníženie dávky po šiestich mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu recidivujúcej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť čo najskôr, ako si pacient spomenie, avšak len v ten istý deň. Ak to nie je možné, pacient má vynechať dávku a pokračovať ďalšou predpísanou dávkou. Pacient nemá užiť dve dávky, aby nahradil vynechanú dávku.

#### *Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na rivaroxabán*

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie: liečba VKA sa má ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať, keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, INR)  $\leq 3,0$ .

Liečba DVT, PE a prevencia recidívy u dospelých a liečba VTE a prevencia recidívy VTE u pediatrických pacientov: liečba VKA sa má ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať keď je INR  $\leq 2,5$ .

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na rivaroxabán budú hodnoty INR po užití rivaroxabánu falošne zvýšené. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel využívať (pozri časť 4.5).

#### *Prestavenie z liečby rivaroxabánom na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA)*

Počas prestavenia z rivaroxabánu na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že rivaroxabán môže prispievať ku zvýšeniu INR. U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby rivaroxabánom na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do INR  $\geq 2,0$ . Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi testovaním INR. Počas obdobia keď pacienti užívajú rivaroxabán aj VKA sa INR nemá testovať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou rivaroxabánu. Po vysadení rivaroxabánu možno meranie INR spoľahlivo vykonať najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti*

Deti, ktoré prechádzajú z rivaroxabánu na VKA musia pokračovať v liečbe rivaroxabánom po dobu 48 hodín po prvej dávke VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania sa má pred ďalšou naplánovanou dávkou rivaroxabánu zmerať INR. Odporúča sa súbežné podávanie rivaroxabánu a VKA, až kým INR nedosiahne hodnotu  $\geq 2,0$ . Po vysadení rivaroxabánu sa môže meranie INR spoľahlivo vykonať najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri vyššie a časť 4.5).

#### *Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na rivaroxabán*

U dospelých a pediatrických pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu rivaroxabánom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia plánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnymi heparínmi) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

#### *Prestavenie z rivaroxabánu na parenterálne antikoagulancia*

Ukončíte liečbu rivaroxabánom a podajte prvú dávku parenterálneho antikoagulancia v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka rivaroxabánu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Dospelí

Obmedzené klinické údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) naznačujú, že sú signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. U týchto pacientov sa má preto rivaroxabán užívať s opatrnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa používa nasledovné odporúčané dávkovanie:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu recidívy DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov.
- Následne, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, má sa zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne iba vtedy, ak vyhodnotenú riziko krvácania u pacienta preváži riziko recidívy DVT a PE. Odporúčanie pre použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

- Deti a dospelávajúci s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospelávajúci so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): rivaroxabán sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Rivaroxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2). U detí s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### *Starší pacienti*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Telesná hmotnosť*

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka stanoví na základe telesnej hmotnosti.

#### *Pohlavie*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti podstupujúci kardioverziu*

U pacientov, u ktorých môže byť potrebná kardioverzia, sa liečba rivaroxabánom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať.

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (*transesophageal echocardiogram*, TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba rivaroxabánom sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že **každý pacient** podstupujúci kardioverziu užil rivaroxabán tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

*Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI (perkutánnu koronárnu intervenciu) so zavedením stentu*

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni, ktorí potrebujú perorálnu antikoaguláciu a ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (alebo 10 mg rivaroxabánu jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30-49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y12 maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4. a 5.1.).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu u detí vo veku 0 až < 18 rokov neboli v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa neodporúča užívanie u detí mladších ako 18 rokov v iných indikáciách ako je liečba VTE a prevencia recidívy VTE.

#### Spôsob podávania

##### *Dospelí*

Rivaroxabán je na perorálne použitie.  
Tablety sa majú užiť s jedlom (pozri časť 5.2).

##### *Drvenie tabliet*

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltáť tablety, sa môže tableta rivaroxabánu tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených filmom obalených tabliet rivaroxabánu 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite podané jedlo. Rozdrvená tableta rivaroxabánu sa môže taktiež podať gastrickou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

##### *Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg*

Rivaroxabán je na perorálne použitie.

Pacientom treba odporučiť, aby prehltli tabletu s tekutinou. Má sa tiež užívať s jedlom (pozri časť 5.2).  
Tablety sa majú užívať s odstupom približne 24 hodín.

V prípade, že pacient hneď po užití vyplúje dávku alebo vracia do 30 minút po užití dávky, má sa podať nová dávka. Keď však pacient vracia po dobe dlhšej ako 30 minút po užití dávky, dávka sa nemá opakovane podať a ďalšia dávka sa má užiť podľa plánu.

Tableta sa nesmie rozdeliť v snahe podať časť dávky z tablety.

##### *Drvenie tabliet*

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa má použiť rivaroxabán vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.

Ak nie je okamžite dostupná perorálna suspenzia a ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabánu, majú sa podať 15 mg alebo 20 mg tablety rozdrvené a rozmiešané vo vode alebo v jablčnom pyré tesne pred užitím a perorálne podať. Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastrickou alebo gastrickou vyživovacou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ak sa považuje za významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, cievne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne cievne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparínus,

atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 5.2).

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V súlade s praxou antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické sledovanie.

##### Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, pacientov užívajúcich rivaroxabán treba pozorne sledovať na znaky krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Užívanie rivaroxabánu treba pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takíto pacienti musia byť starostlivo sledovaní pre znaky a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť ku hľadaniu miesta krvácania.

Hoci sa počas liečby rivaroxabánom nevyžaduje rutinné monitorovanie expozície, v ojedinelých prípadoch môže byť užitočné meranie hladiny rivaroxabánu pomocou stanovenia kalibrovaného kvantitatívneho objemu anti-faktora Xa, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže pomôcť pri klinických rozhodnutiach, napr. predávkovanie a akútny chirurgický zákrok (pozri časti 5.1 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

K dispozícii sú obmedzené údaje u detí s trombózou mozgových žíl a splavov, ktoré majú infekciu CNS (pozri časť 5.1). Riziko krvácania je potrebné starostlivo zhodnotiť pred a počas liečby rivaroxabánom.

##### Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania.

U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať opatrne. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Rivaroxabán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5).

Rivaroxabán sa neodporúča u detí a dospelých so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

##### Interakcie s inými liekmi

Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítory HIV

proteázy (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP 3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

#### Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako iné antitrombotiká, užívanie rivaroxabánu sa neodporúča pacientov so zvýšenými rizikami krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácajúcim komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiectázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

#### Pacienti s rakovinou

U pacientov s malígnym ochorením môže byť súčasne vyššie riziko krvácania a trombózy. Je potrebné zvážiť individuálny prínos antitrombotickej liečby oproti riziku krvácania u pacientov s aktívnym karcinómom v závislosti od lokalizácie nádoru, antineoplastickej liečby a štádia ochorenia. Nádory nachádzajúce sa v gastrointestinálnom alebo urogenitálnom trakte boli počas liečby rivaroxabánom spojené so zvýšeným rizikom krvácania.

U pacientov s malígnymi novotvarmi, s vysokým rizikom krvácania je použitie rivaroxabánu kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neskúmala. Preto nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba rivaroxabánom neodporúča.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) vrátane rivaroxabánu sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojito pozitívni (na lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2- glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou recidivujúcich trombotických príhod v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

#### Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

K dispozícii sú klinické údaje z intervenčného skúšania, ktorého primárnym cieľom bolo posúdiť bezpečnosť u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu. Sú len obmedzené údaje o účinnosti u tejto populácie (pozri časti 4.2 a 5.1). U týchto pacientov s cievnou mozgovou príhodou/tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) v anamnéze nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Rivaroxabán sa neodporúča ako alternatíva nefrakcionovaného heparínu, u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu

embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu sa v týchto klinických situáciách nestanovila.

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze.

Riziko týchto udalostí môže zvýšiť pooperačné zavedenie epidurálnych katétrov alebo súbežné použitie liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú s používaním rivaroxabánu 20 mg klinické skúsenosti.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky.

Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a má sa zvážiť vzhľadom na naliehavosť diagnostického zákroku. Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností rivaroxabánu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabánu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín.

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u detí liečených rivaroxabánom. V týchto prípadoch sa má liečba rivaroxabánom ukončiť a má sa zvážiť krátkodobé účinkujúce parenterálne antikoagulancium.

#### Odporúčania na dávkovanie pred a po invazívnom a chirurgickom zákroku

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, rivaroxabán 20 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred zákrokom a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak zákrok nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku. Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba rivaroxabánom, za predpokladu, že to klinický stav dovoľí a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

So stúpajúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 5.2).

#### Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s užívaním rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má rivaroxabán vysadiť.

#### Informácie o pomocných látkach

XABOPLAX 20 mg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.



Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Pre pediatrickú populáciu sa majú zohľadniť nižšie uvedené údaje týkajúce sa interakcií získané od dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4.

##### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa užívanie rivaroxabánu neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami, ako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítory HIV proteázy. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

U liečiv, ktoré silne inhibujú iba jednu z eliminačných dráh rivaroxabánu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v menšom rozsahu.

Napríklad klaritromycín (500 mg dvakrát denne), ktorý sa považuje za silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$ . Táto interakcia s klaritromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale u vysoko rizikových pacientov môže byť významná. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

Erytromycín (500 mg trikrát denne), ktorý stredne silno inhibuje CYP3A4 a P-gp, viedol k 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a  $c_{max}$  rivaroxabánu. Táto interakcia s erytromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov.

U osôb s miernou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne) k 1,8-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu k 2,0-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Účinok erytromycínu je aditívny k poruche funkcie obličiek. (pozri časť 4.4).

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$ . Táto interakcia s flukonazolom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje s dronedarónom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podaniu s rivaroxabánom.

##### Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

##### NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní rivaroxabánu (15 mg) a 500 mg naproxénu sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania. No i napriek tomu sa môžu vyskytnúť osoby s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s 500 mg kyseliny acetylsalicylovej, klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali.

Klopidogrel (300 mg začiatková dávka, ktorá je nasledovaná udržiavacou dávkou 75 mg) nepreukázal farmakokinetické interakcie s rivaroxabánom (15 mg), ale v podskupine pacientov sa pozorovalo významné predĺženie času krvácania, ktoré nekorelovalo s agregáciou trombocytov, hladinami receptora P-selektínu alebo GPIIb/IIIa.

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) a inhibítormi agregácie trombocytov, pretože tieto lieky spravidla zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

### SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného užívania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách so súbežným užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

### Warfarín

Prestavenie pacientov z liečby antagonistom vitamínu K warfarínom (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxabán (20 mg) alebo z rivaroxabánu (20 mg) na warfarín (INR 2,0 až 3,0) zvýšilo PT/INR (Neoplastin) viac než aditívne (bolo možné pozorovať jednotlivé hodnoty INR až do 12), zatiaľ čo účinky na aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a potenciál endogénneho trombínu boli aditívne.

Ak sa počas obdobia prestavovania liečby požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia neboli ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov warfarínu počas obdobia prestavovania liečby, možno použiť meranie INR pri  $c_{\min}$  ( $c_{\text{trough}}$ ) rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

### Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo ku približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné užívanie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, ak sa u pacienta starostlivo nesledujú príznaky a symptómy trombózy, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4.

### Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibítor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP ako CYP3A4.

### Laboratórne parametre

Parametre zrážanlivosti (napr. PT, aPTT, HepTest) sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálnej reprodukčnej toxicity, rizika

vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je rivaroxabán kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

#### Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u dojčiacich žien stanovená. Štúdie na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Rivaroxabán je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

#### Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie s rivaroxabánom u ľudí na hodnotenie účinkov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa nepozorovali žiadne vplyvy (pozri časť 5.3).

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Rivaroxabán má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hlásili sa nežiaduce reakcie ako synkopa (frekvencia: menej časté) a závrat (frekvencia: časté) (pozri časť 4.8). Pacienti pociťujúci tieto nežiaduce reakcie nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť rivaroxabánu sa hodnotila v trinástich pivotných štúdiách fázy III (pozri Tabuľku 1).

Celkom 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy III a 412 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a v jednej štúdií fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

**Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaniach fázy III u dospelých a pediatrických pacientov**

<b>Indikácia</b>	<b>Počet pacientov*</b>	<b>Celková denná dávka</b>	<b>Maximálna dĺžka liečby</b>
Prevenia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia recidívy DVT a PE	6 790	1-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia recidívy VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT	12 mesiacov

štandardnej antikoagulačnej liečby		s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	
Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenca aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu ( <i>acute coronary syndrome, ACS</i> )	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp. v hornej čati dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenca arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg podávané spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg podávané spolu s ASA	42 mesiacov

\*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

\*\* Zo štúdie VOYAGER PAD.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (Tabuľka 2, pozri časť 4.4 a „Opis vybraných nežiaducich účinkov“ nižšie). Najčastejšie hlásenými krváciami ( $\geq 4\%$ ) boli epistaxa (4,5 %) a krvácanie do gastrointestinálneho traktu (3,8 %).

**Tabuľka 2. Frekvencia výskytu krvácania\* a anémia u pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III u dospelých a pediatrických pacientov:**

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenca venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenca venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1% pacientov
Liečba a prevenca recidívy DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevenca recidívy VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenca aterotrombotických	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov

príhod u pacientov po prekonaní ACS		
Prevenčia aterosklerotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov#	0,74 na 100 pacientorokov***#

\* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky krvácavé príhody.

\*\* V štúdiu COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

\*\*\* Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.

# Zo štúdie VOYAGER PAD.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri liečbe rivaroxabánom u dospelých a pediatrických pacientov sú zhrnuté nižšie v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov (podľa MedDRA) a podľa frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ),

zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ),

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ),

neznáme (z dostupných údajov)

#### **Tabuľka 3: Všetky nežiaduce reakcie hlásené u dospelých pacientov v štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh\* a v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdiu fázy III u pediatrických pacientov**

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) <sup>A</sup> , trombocytopenia			
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktická reakcia, vrátane anafylaktického šoku	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
<b>Poruchy oka</b>				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
	tachykardia			

<b>Poruchy ciev</b>				
hypotenzia, hematóm				
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				
krvácanie z nosa, hemoptýza				
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
krvácania z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>	sucho v ústach			
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup>	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	žihľavka		Stevensov- Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				
bolesť v končatinách <sup>A</sup>	hemartróza	svalová hemorágia		syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie <sup>B</sup> ), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi) <sup>A</sup>				zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				

horúčka <sup>A</sup> , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	pocit nepohody (vrátane nevoľnosti)	lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
	zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup> ,			
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				
postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a krvácania z rany), kontúzia, mokvanie rany <sup>A</sup>		cievne pseudoaneurizmy <sup>C</sup>		

- A: pozorované pri prevencii venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového a kolenného kĺbu
- B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii recidívy ako veľmi časté u žien < 55 rokov
- C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)
- \* Vo vybraných štúdiách fázy III sa použil vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Po analýze týchto štúdií sa výskyt nežiaducich reakcií nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia.

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Znaky, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri Manažment krvácania v časti 4.9). V klinických skúšaní sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, z ďasien, do tráviaceho traktu, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4 Riziko hemorágie). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo dlhšie. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa pozorovali ako následok anémie, príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po rivaroxabáne hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti u detí a dospievajúcich sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z dvoch otvorených, aktívne kontrolovaných štúdií fázy II a jednej otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdie fázy III u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti boli vo všeobecnosti podobné medzi rivaroxabánom a komparátorom v rôznych pediatrických vekových skupinách. Celkový bezpečnostný profil u 412 detí a dospievajúcich liečených rivaroxabánom bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelaj populácie a konzistentný v rámci všetkých vekových podskupín, aj keď je toto hodnotenie obmedzené malým počtom pacientov. U pediatrických pacientov bola bolesť hlavy (veľmi časté, 16,7 %), horúčka (veľmi časté, 11,7 %), epistaxa (veľmi

časté, 11,2 %), vracanie (veľmi časté, 10,7 %), tachykardia (časté, 1,5 %), zvýšený bilirubín (časté, 1,5 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (menej časté, 0,7 %) hlásené častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s dospelou populáciou sa menorágia pozorovala u 6,6 % (časté) dospievajúcich žien po prvej menštruácii. Trombocytopenia pozorovaná zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospelaj populácie bola v pediatrických klinických štúdiách častá (4,6 %). Nežiaduce liekové reakcie u pediatrických pacientov boli hlavne mierne až stredne závažné.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

U dospelých sa hlásili zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácaným komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment krvácania“). K dispozícii sú iba obmedzené údaje u detí. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu alebo vyšších očakáva u dospelých maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície, nie sú však k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa supratherapeutických dávok u detí.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu pre dospelých, ktorá však nie je stanovená u detí (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). V prípade predávkovania rivaroxabánom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

#### Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácaná komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné deriváty (erytrocytárna masa alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktoru Xa (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto látok u dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktoré užívajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika dezmpresínu u osôb užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**



## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF01

### Mechanizmus účinku

Rivaroxabán je vysoko selektívny priamy inhibítor faktora Xa s perorálnou biologickou dostupnosťou. Inhibíciou faktora Xa sa preruší vnútorná a vonkajšia cesta kaskády zrážania krvi, čím sa inhibuje tvorba trombínu aj vznik trombu. Rivaroxabán neinhibuje trombín (aktivovaný faktor II) a nedokázali sa žiadne účinky na trombocyty.

### Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentraciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenty budú poskytovať odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a overený len na kumaríny a nemožno ho použiť pre žiadne iné antikoagulačné látky.

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu recidívy 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) 2-4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. V najnižšom bode účinku (8-16 h po užití tablety) 5/95 percentilov sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovalo v rozsahu od 14 do 24 s, a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18-30 h po užití tablety) v rozsahu od 13 do 20 s.

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) 1-4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 14 do 40 s u pacientov liečených 20 mg jedenkrát denne a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených 15 mg jedenkrát denne sa pohybovalo v rozsahu od 10 do 50 s. V najnižšom bode účinku (16-36 h po užití tablety) 5/95 percentilov sa u pacientov liečených dávkou 20 mg jedenkrát denne pohybovalo v rozsahu od 12 do 26 s a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených dávkou 15 mg jedenkrát denne sa pohybovalo v rozsahu od 12 do 26 s.

V klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorázových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastínu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9).

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky, avšak sa neodporúčajú na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

### Pediatrická populácia

PT (neoplastínové činidlo), aPTT a anti-Xa test (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) ukazujú značnú koreláciu s plazmatickými koncentraciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa a plazmatickými koncentraciami je lineárna s krivkou blízko k 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentraciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Keď je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami anti-faktora Xa v mcg/l (pre rozsahy pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí pozri Tabuľku 13 v časti 5.2). Keď sa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí používa anti-Xa test, musí sa zväžiť dolná hranica kvantifikácie. Nestanovila sa žiadna prahová hodnota pre príhody účinnosti alebo bezpečnostných udalostí.

**Klinická účinnosť a bezpečnosť*****Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni***

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni. V pilotnom dvojito-zaslepenom skúšaní ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 41 mesiacov.

34,9% pacientov sa liečilo kyselinou acetylsalicylovou a 11,4% sa liečilo antiarytmikami triedy III vrátane amiodarónu.

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán noninferioritu pre primárny združený koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71% za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16% za rok) (HR 0,79, 95% IS, 0,66 až 0,96,  $p < 0,001$  pre noninferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT, primárne príhody sa vyskytli u 269 pacientov na rivaroxabáne (2,12% za rok) a u 306 na warfaríne (2,42% za rok) (HR 0,88, 95% IS, 0,74 -1,03,  $p < 0,001$  pre noninferioritu,  $p=0,117$  pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v Tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0-3,0) v priemere 55% času (medián, 58%; medzikvartilové rozpätie, 43-71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0-3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ( $p=0,74$  na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredy, miera pomeru rizika (*Hazard Ratio*, HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95% IS, 0,49-1,12). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky relevantné udalosti krvácania) boli podobné pre obe liečené skupiny (pozri Tabuľka 5).

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ROCKET AF fázy III**

Populácia v skúšaní	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni		
	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	pomer rizík (95%IS) p-hodnota, test superiority
	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158

nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM			
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,421,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III

Populácia v skúšaní	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení <sup>a</sup>		
	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	pomer rizík (95% IS) p-hodnota
	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Závažné a nezávažné klinicky významné krvácavé príhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Závažné krvácavé príhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Smrť z dôvodu krvácania*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krvácanie do kritických orgánov*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniálne krvácanie*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Pokles hemoglobínu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek balených erytrocytov alebo celkovej krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Nezávažné krvácavé príhody	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Všetky príčiny smrti	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

<sup>a)</sup> Populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby.

\* Nominálne významnejšie

Okrem klinického skúšania fázy III ROCKET AF bolo uskutočnené prospektívne, jednoramenné, postregistračné, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 785 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V skúšaní XANTUS bolo priemerné CHADS2 a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS2 a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickom skúšaní ROCKET AF. Výskyt závažného krvácania bol 2,1 prípadov na 100 pacientorokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené u 0,2 prípadov na 100 pacientorokov a intrakraniálne krvácanie u 0,4 prípadov na 100 pacientorokov. Cievna mozgová príhoda alebo systémovej embolizácia mimo CNS boli hlásené u 0,8 prípadov na 100 pacientorokov. Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení naplánovaných na kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulantami alebo predliečení) sa uskutočnilo prospektívne, randomizované, otvorené, multicentrické, exploratívne skúšanie (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofageálnou echokardiografiou (1-5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky cievne mozgové príhody, tranzitórny ischemický atak, systémovej embolizácia mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5%) pacientov na rivaroxabáne (n=978) a u 5 (1,0%) pacientov na VKA (n=492; RR 0,50; 95% IS 0,15-1,73; modifikovaná ITT populácia). Základný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácanie) sa vyskytlo u 6 (0,6 %) pacientov na rivaroxabáne (n=988) a u 4 (0,8%) pacientov na VKA (n=499), (RR 0,76; 95% IS 0,21-2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Toto exploratívne skúšanie preukázalo porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

#### Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

Randomizované, otvorené multicentrické klinické skúšanie (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnilo na 2 124 pacientoch s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu z dôvodu primárneho aterosklerotického ochorenia s cieľom porovnať bezpečnosť dvoch liečebných režimov s rivaroxabánom a jedného s VKA. Pacienti boli náhodne zaradení v pomere 1:1:1 na celkovo 12-mesačnú liečbu. Pacienti s CMP alebo tranzitórnym ischemickým atakom v anamnéze boli vylúčení.

Skupina 1 dostávala 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (10 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) súbežne s inhibítorom P2Y12. Skupina 2 dostávala 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne s DAPT (duálna antiagregačná liečba, t.j. klopidogrel 75 mg [alebo alternatívny inhibítor P2Y12] spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej [ASA]) po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo 15 mg rivaroxabánu (alebo 10 mg u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) jedenkrát denne spolu s nízkou dávkou ASA. Skupina 3 dostávala upravenú dávkou VKA spolu s DAPT po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie upravenej dávky VKA spolu s nízkou dávkou ASA.

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa, klinicky významné krvácané príhody, nastal u 109 subjektov (15,7%) v skupine 1, u 117 subjektov (16,6%) v skupine 2 a u 167 subjektov (24,0%) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47-0,76, p <0,001 a HR 0,63, 95% IS, 0,50-0,80, p <0,001). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, CV úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody) nastal u 41 subjektov (5,9%) v skupine 1, 36 subjektov (5,1%) v skupine 2 a 36 subjektov (5,2%) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácaných príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu. Hlavným cieľom klinického skúšania PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

#### *Liečba DVT, PE a prevencia recidívy DVT a PE*

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu na začiatočnú a na pokračujúcu liečbu akútnej DVT a PE a na prevenciu recidívy.

Celkovo sa skúmalo 12 800 pacientov v štyroch randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaniach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní Einstein DVT sa skúmalo 3 449 pacientov s akútnou DVT na liečbu DVT a na prevenciu recidívy DVT a PE (pacienti, ktorí mali symptomatickú PE boli zo skúšania vyradení). Dĺžka liečby bola až do 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúceho.

Na začiatočnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania na liečbu PE a na prevenciu recidívy DVT a PE. Dĺžka liečby bola až do 3, 6, 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim.

Ako úvodná 3-týždňová liečba akútnej PE sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V oboch skúšaniach Einstein DVT a Einstein PE porovnávajúcí liečebný režim pozostával z enoxaparínu, ktorý sa podával minimálne 5 dní v kombinácii s liečbou antagonistom vitamínu K, pokiaľ sa nedosiahlo terapeutické rozmedzie PT/INR ( $\geq 2,0$ ). Liečba pokračovala antagonistom vitamínu K, ktorého dávka sa upravila tak, aby sa udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

V skúšaní Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu recidívy DVT a PE. Dĺžka liečby bola predĺžená o dobu ďalších 6 alebo 12 mesiacov u pacientov, ktorí podstúpili 6 až 12 mesiacov liečby VTE v závislosti od klinického posúdenia skúšajúceho.

Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaniach Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická recidíva VTE definovaná ako kompozitná recidivujúca DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozitná recidíva DVT, PE nekončiaca smrťou a mortalita zo všetkých príčin.

V skúšaní Einstein Choice sa u 3 396 pacientov s potvrdenou symptomatickou DVT a/alebo PE, ktorí ukončili 6-12-mesačnú antikoagulačnú liečbu, skúmala prevencia PE končiaca smrťou alebo symptomatická recidíva DVT alebo PE bez úmrtia. Pacienti s indikáciou pokračujúcej antikoagulačnej liečby s terapeutickými dávkami boli zo skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne a rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej jedenkrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická recidíva VTE definovaná ako kompozitná recidíva DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia.

V skúšaní Einstein DVT (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p < 0,0001$  (test noninferiority); HR: 0,680 (0,443 až 1,042),  $p=0,076$  (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krváčovými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95 % IS=0,47-0,95), nominálna hodnota  $p=0,027$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času pre priemerné trvanie liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času v skupinách so zámerom terapie na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom recidivujúcej VTE ( $p=0,932$  na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nežávažných krvácajúcich príhod), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III**

Populácia v skúšaní	3449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávkovanie pri liečbe a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1731	enoxaparín/VKA <sup>b</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1718
Symptomatický recidivujúci VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivujúca PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivujúca DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácajúce príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácajúce príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

<sup>a)</sup> Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

\*  $p < 0,0001$  (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (superiorita)

V skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p=0,0026$  (test noninferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácajúcimi príhodami) sa zaznamenal s HR 0,849 ((95% IS: 0,633-1,139), nominálna  $p$  hodnota  $p=0,275$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozmedzia v priemere 63% času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57%, 62%, a 65% času u skupín so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0), v rovnako veľkých terciloch a výskytom recidivujúcej VTE ( $p=0,082$  pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier, HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom bol 0,642 (95% IS: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nežávažných krvácajúcich príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3% (249/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4% (274/2 405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1% (26/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2% (52/2 405)) s HR 0,493 (95% IS: 0,308-0,789).

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III**

Populácia v skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou
---------------------	--

Dávkovanie a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA <sup>b</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický recidivujúci VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symptomatická recidivujúca PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatická recidivujúca DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Závažné krvácané príhody	26 (1,1%)	52 (2,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežnou a následnou liečbou VKA

\*  $p < 0,0026$  (noninferiorita na vopred určeným HR 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Bola uskutočnená vopred určená spoločná analýza výsledkov skúšaní Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 8).

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III**

Populácia v skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávkovanie a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA <sup>b</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický recidivujúci VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatická recidivujúca PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatická recidivujúca DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

<sup>a)</sup> Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežnou a následnou liečbou VKA

\*  $p < 0,0001$  (noninferiorita na vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Vopred preddefinovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácajúcimi príhodami) sa v súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95% IS: 0,614-0,967), nominálna p hodnota p=0,0244).

V skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľka 9) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácajúcich príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácajúce príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III**

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii recidívy venózneho tromboembolizmu	
Dávkovanie a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a</sup> 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický recidivujúci VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symptomatická recidivujúca PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatická recidivujúca DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Závažné krvácajúce príhody	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicky významné nezávažné krvácajúce príhody	32 (5,4%)	7 (1,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

\* p < 0,0001 (superiorita), HR: 0,185 (0,087-0,393)

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 10) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiórne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateľ účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

**Tabuľka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Choice fázy III a**

Populácia v skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii recidívy venózneho tromboembolizmu		
Dávkovanie pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatický recidivujúci VTE*	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Symptomatická recidivujúca PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Symptomatická recidivujúca DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Smrteľná PE/smrť,	2	0	2



pri ktorej nemožno vylúčiť PE	(0,2%)		(0,2%)
Symptomatický recidivujúci VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Závažné krvácavé príhody	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Symptomatický recidivujúci VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1%) <sup>+</sup>	17 (1,5%) <sup>++</sup>	53 (4,7%)

\* p < 0,001 (superiorita) rivaroxabán 20 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

\*\* p < 0,001 (superiorita) rivaroxabán 10 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14 – 0,47)

<sup>+</sup> Rivaroxabán 20 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27 - 0,71), p=0,0009 (nominálna hodnota)

<sup>++</sup> Rivaroxabán 10 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18 - 0,55), p < 0,0001 (nominálna hodnota)

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich recidivujúci venóznym tromboembolizmus, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou hlbokou žilovou trombózou za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, recidivujúceho venózneho tromboembolizmu a celkovej mortality bol v skupine s rivaroxabánom 0,7%, 1,4% a 0,5%, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95% IS 0,40-1,50), recidivujúcom venóznym tromboembolizme 0,91 (95% IS 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95% IS 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

#### Pediatrická populácia

##### *Liečba VTE a prevencia recidívy VTE u pediatrických pacientov*

V 6 otvorených, multicentrických pediatrických štúdiách bolo zahrnutých celkom 727 detí s potvrdeným akútnym VTE, z ktorých 528 užívalo rivaroxabán. Dávkovanie upravené podľa telesnej hmotnosti u pacientov od narodenia do 18 rokov viedlo k expozícii rivaroxabánu podobnej expozícii pozorovanej u dospelých pacientov s DVT liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne, ako sa potvrdilo v štúdií fázy III (pozri časť 5.2).

Štúdia fázy III EINSTEIN Junior bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 500 pediatrických pacientov (vo veku od narodenia do < 18 rokov) s potvrdeným akútnym VTE. 276 detí bolo vo veku 12 až < 18 rokov, 101 detí vo veku 6 až < 2 rokov, 69 detí vo veku 2 až < 6 rokov a 54 detí vo veku < 2 roky.

Index VTE bol klasifikovaný buď ako VTE súvisiaci s centrálnym venóznym katétrom (CVC-VTE; 90/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 37/165 pacientov v skupine s komparátorom), trombóza mozgových žíl a splavov (CVST; 74/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 43/165 pacientov v skupine s komparátorom) a všetky ostatné vrátane DVT a PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 84/165 pacientov v skupine s komparátorom). Najčastejšia forma indexu trombózy u detí vo veku 12 až <18 rokov bol ne-CVC-VTE u 211 (76,4 %), u detí vo veku 6 až <12 rokov a vo veku 2 až <6 rokov to bola CVST u 48 (47,5 %) a 35 (50,7 %), v uvedenom poradí a u detí vo veku <2 roky to bol CVC-VTE u 37 (68,5 %). V skupine s rivaroxabánom neboli žiadne deti <6 mesiacov s CVST.

22 pacientov s CVST malo infekciu CNS (13 pacientov v skupine s rivaroxabánom a 9 pacientov v porovnávacjej skupine).

VTE bol vyprovokovaný pretrvávajúcimi, prechodnými alebo pretrvávajúcimi aj prechodnými rizikovými faktormi u 438 (87,6 %) detí.

Pacienti dostávali začiatočnú liečbu s terapeutickými dávkami UFH, LMWH alebo fondaparinuxom minimálne po dobu 5 dní a boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie dávok rivaroxabánu upravených podľa telesnej hmotnosti alebo porovnávaciu skupinu (heparíny, VKA) počas hlavného obdobia štúdiovej liečby trvajúceho 3 mesiace (1 mesiac u detí < 2 rokov s CVC-VTE). Na konci hlavného obdobia štúdiovej liečby sa zopakoval diagnostický zobrazovací test, ktorý sa vykonal na začiatku štúdie, ak to bolo klinicky možné. Štúdiálna liečba sa v tomto bode mohla ukončiť alebo podľa uváženia skúšajúceho pokračovať až po celkovú dobu 12 mesiacov (u detí <2 roky s CVC-VTE až do 3 mesiacov).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol symptomatický recidivujúci VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného krvácania a klinicky významného nezávažného krvácania (CRNMB). Všetky ukazovatele účinnosti a bezpečnosti boli centrálné posudzované nezávislou komisiou zaslepenou pre priradenie liečby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v Tabuľke 11 a Tabuľke 12 nižšie.

Recidivujúci VTE sa vyskytol v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v porovnávacjej skupine u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický recidivujúci VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v porovnávacjej skupine u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže na opakovanom zobrazovaní došlo u 128 z 335 pacientov liečených rivaroxabánom a u 43 zo 165 pacientov v porovnávacjej skupine. Tieto zistenia boli vo všeobecnosti podobné medzi všetkými vekovými skupinami. V skupine s rivaroxabánom bolo 119 (36,2 %) detí s akýmkoľvek krvácaním spojeným s liečbou a v porovnávacjej skupine bolo 45 (27,8 %) detí.

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

<b>Príhoda</b>	<b>rivaroxabán N=335*</b>	<b>komparátor N=165*</b>
Recidivujúci VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % IS 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivujúci VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % IS 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % IS 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivujúci VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	21 (6,3 %, 95 % IS 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % IS 7,3 %-17,4 %)

Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % IS 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % IS 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatický recidivujúci VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % IS 2,0 %-8,4 %)
Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % IS 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % IS 0,0 %-3,1 %)

\*FAS (full analysis set) = celková analýza, všetky randomizované deti

**Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

	<b>rivaroxabán N=329*</b>	<b>komparátor N=162*</b>
Kompozit: Závažné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95 % IS 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % IS 0,5 %-5,3 %)
Závažné krvácanie	0 (0,0 %, 95 % IS 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % IS 0,2 %-4,3 %)
Akékoľvek krvácanie spojené s liečbou	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* SAF (safety analysis set) = analýza bezpečnosti, všetky randomizované deti, ktoré dostali aspoň 1 dávku lieku v štúdiu

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu bol do značnej miery podobný medzi pediatrickou populáciou s VTE a dospelou populáciou s DVT/PE, avšak podiel jedincov s akýmkoľvek krvácaním bol vyšší v pediatrickej populácii s VTE v porovnaní s dospelou populáciou s DVT/PE.

#### Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdiu sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických príhod (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 - 3,0). Tromboembolické príhody sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu tromboembolických príhod (informácie o použití u pediatrickej populácii pozri v časti 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

Rivaroxabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentraciami ( $c_{max}$ ) objavujúcimi sa 2-4 hodiny po užití tablety.

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo  $c_{max}$  rivaroxabánu.

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66%. Ak sa 20 mg tablety rivaroxabánu užili spolu s jedlom, pozorovalo sa zvýšenie priemernej AUC o 39% v porovnaní s tabletou užitou pri stavoch nalačno, čo poukazuje na takmer úplnú absorpciu a vysokú perorálnu biologickú dostupnosť. Rivaroxabán 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do asi 15 mg jedenkrát denne v stave nalačno. V stave nasýtenia sa u 10 mg, 15 mg a 20 mg tabliet rivaroxabánu preukázala farmakokinetika závislá od dávky. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV%) v rozmedzí od 30% do 40%.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles  $c_{max}$  v porovnaní s hodnotami u tabliet.

Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu. Biologická dostupnosť (AUC a  $c_{max}$ ) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne vo forme rozdrvených tabliet rozmiešaných v jablčnom pyré alebo ako suspenzia vo vode a podávaná pomocou žalúdočnej sondy, následne s podaním tekutej stravy sa porovnávala s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu závislého od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti pravdepodobne dajú aplikovať aj pre nižšie dávky rivaroxabánu.

#### *Pediatrická populácia*

Deti užívali tablety alebo perorálnu suspenziu rivaroxabánu počas alebo tesne po podaní výživy alebo po užití jedla a s typickou dávkou tekutiny na zabezpečenie spoľahlivého dávkovania u detí. Tak ako u dospelých, rivaroxabán sa po perorálnom podaní vo forme tablety alebo granulátu na perorálnu suspenziu u detí ľahko absorboval. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi rýchlosťou absorpcie ani rozsahom absorpcie medzi tabletou a granulátom na perorálnu suspenziu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom. Rivaroxabán 20 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

#### Distribúcia

U dospelých je väzbovosť na plazmatické bielkoviny vysoká, približne 92 % až 95 %, pričom hlavnou väzbovou zložkou je sérový albumín. Distribučný objem je stredne veľký s  $V_{ss}$  približne 50 litrov.

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny špecifické pre deti. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní rivaroxabánu deťom. Hodnota  $V_{ss}$  odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až < 18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a možno ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

#### Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú u dospelých približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie.

Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie

miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* rivaroxabán je substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka - *breast cancer resistance protein*).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h možno klasifikovať ako liečivo s nízkym klírensom. Po intravenóznom podaní dávky 1 mg je eliminačný polčas asi 4,5 hodiny. Po perorálnom podaní je eliminácia limitovaná mierou absorpcie. Eliminácia rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre deti týkajúce sa metabolizmu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní rivaroxabánu deťom. Hodnota CL odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až < 18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 8 l/h pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg. Geometrické priemerné hodnoty polčasu eliminácie ( $t_{1/2}$ ) odhadované pomocou populačného farmakokinetického modelovania sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom a boli v rozsahu od 4,2 hod. u dospievajúcich do približne 3 hod. u detí vo veku 2-12 rokov až po 1,9 a 1,6 hod. u detí vo veku 0,5 < 2 roky a menej ako 0,5 rokov, v uvedenom poradí.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pohlavie*

Vo farmakokinetike a farmakodynamike neboli u dospelých klinicky relevantné rozdiely medzi pacientmi mužského a ženského pohlavia. Exploračná analýza neodhalila významné rozdiely v expozícii rivaroxabánu medzi chlapcami a dievčatami.

##### *Starší pacienti*

Starší pacienti vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie s priemernými hodnotami AUC približne 1,5-násobne vyššími než mladší pacienti, predovšetkým z dôvodu zníženého (zdanlivého) celkového a renálneho klírensu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Rôzne váhové kategórie*

Extrémy v telesnej hmotnosti (< 50 kg alebo > 120 kg) mali u dospelých iba malý vplyv na plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky. U detí sa rivaroxabán dávkuje na základe telesnej hmotnosti. Exploračná analýza neodhalila významný vplyv podvýživy alebo obezity na expozíciu rivaroxabánu u detí.

##### *Medzietnické rozdiely*

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabánu sa nepozorovali u dospelých žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, afroameričanmi, hispáncami, japonskami alebo číňanmi.

Exploračná analýza neodhalila významné medzietnické rozdiely v expozícii rivaroxabánu medzi japonskými, čínskymi alebo ázijskými deťmi mimo Japonska a Číny v porovnaní s príslušnou celkovou pediatrickou populáciou.

##### *Porucha funkcie pečene*

Dospelí s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným Childový–Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Rivaroxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 4.3).

U detí s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, u dospelých zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne.

Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min.

V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať opatrne (pozri časť 4.4).

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxabán na liečbu akútnej DVT v dávke 20 mg jedenkrát denne, v čase 2-4 h a približne 24 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90% interval predikcie) 215 (22-535) µg/l, respektíve 32 (6-239) µg/l.

U pediatrických pacientov s akútnym VTE, ktorí užívajú rivaroxabán upravený podľa telesnej hmotnosti vedúci k podobnej expozícii ako u dospelých pacientov s DVT, ktorí užívajú dávku 20 mg jedenkrát denne, sú geometrické priemerné koncentrácie (90 % interval) v čase odoberania vzoriek, ktoré zhruba predstavujú maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami, zhrnuté v Tabuľke 13.

**Tabuľka 13: Súhrnná štatistika (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v ustálenom stave (mcg/l) podľa režimu dávkovania a veku**

Časové intervaly								
<b>Jedenkrát denne</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt; 18 rokov</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 rokov</b>				
2,5-4h po podaní	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h po podaní	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>Dvakrát denne</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 rokov</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 rokov</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 roky</b>		
2,5-4h po podaní	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16h po podaní	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>Trikrát denne</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 rokov</b>	<b>N</b>	<b>narodenie-&lt; 2 roky</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 roky</b>	<b>N</b>	<b>narodenie -&lt; 0,5 rokov</b>

0,5-3h po podaní	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h po podaní	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ=0,5 µg/l).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom  $E_{max}$ . Pre PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastín, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých osôb.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstavené.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podávaní, fototoxicity, genotoxicity karcinogénneho potenciálu a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamической aktivity rivaroxabánu. Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa u potkanov pozorovali zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov alebo samíc. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé bodky na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnej a postnatalnej štúdiu u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

Rivaroxabán sa testoval u mladých potkanov až po dobu 3 mesiacov podávania začínajúc 4. dňom po narodení a vykazoval na dávke nezávislé zvýšenie periinzulárneho krvácania. Nepozoroval sa žiadny dôkaz toxicity špecifickej pre orgány.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Laurylsíran sodný

Laktóza

Poloxamér

Celulóza, mikrokryštalická (E460)

Kroskarmelóza, sodná soľ

Stearát horečnatý (E470b)

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

#### Filmový obal

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (E1521)

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### Rozdrvené tablety

Rozdrvené tablety rivaroxabánu sú stabilné vo vode a v jablčnom pyré po dobu až 4 hodín.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVdC – hliníkové blistre v škatuliach obsahujúce 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami po 5x1, 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 42x1, 56x1, 98x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta.

HDPE fľaše s detským polypropylénovým (PP) bezpečnostným viečkom obsahujúce 56, 100 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečiva. Po podaní rozdrvenej 15 mg alebo 20 mg tablety rivaroxabánu má po dávke okamžite nasledovať podanie enterálnej výživy.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

16/0020/24-S



**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024