

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban FMK 2,5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 23,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom približne 6,1 mm a s označením „RVX“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rivaroxaban FMK je pri súbežnom podaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Rivaroxaban FMK je pri súbežnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne.

- ACS

Pacienti užívajúci Rivaroxaban FMK 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg ASA alebo dennú dávku 75-100 mg ASA a súbežne 75 mg klopidogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu.

Liečba sa má u jednotlivých pacientov pravidelne vyhodnocovať so zvážením rizika ischemických príhod oproti riziku krvácania. Predĺženie liečby na viac ako 12 mesiacov má byť u pacientov individuálne, pretože skúsenosti s liečbou trvajúcou až do 24 mesiacov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Liečba Rivaroxabanom FMK má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane procedúr

revaskularizácie); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

- CAD/PAD

Pacienti užívajúci Rivaroxaban FMK 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg ASA.

U pacientov po úspešnom revaskularizačnom postupe dolných končatín (chirurgický alebo endovaskulárny vrátane hybridných postupov) v dôsledku symptomatickej PAD sa liečba nemá začať, kým sa nedosiahne hemostáza (pozri časť 5. 1).

Trvanie liečby sa má určiť pre každého jednotlivého pacienta na základe pravidelných vyšetrení a má sa zväžiť riziko trombotických príhod proti riziku krvácania.

- ACS, CAD/PAD

Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou

U pacientov s akútnou trombotickou príhodou alebo vaskulárnym zákrokom a potrebou duálnej antiagregačnej liečby sa má posúdiť pokračovanie v liečbe Rivaroxabanom FMK 2,5 mg dvakrát denne v závislosti od typu príhody alebo zákroku a antiagregačného režimu.

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou sa skúmali len u pacientov

- s nedávno prekonaným ACS a v kombinácii s ASA a klopidogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a

po nedávnom revaskularizačnom postupe dolnej končatiny v dôsledku symptomatickej PAD v kombinácii s ASA a prípadne krátkodobým klopidogrelom (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vynechanie dávky

Ak dôjde ku vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou, ktorá je odporúčaná ako ďalšia v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na rivaroxabán

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na rivaroxabán, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) po užití rivaroxabánu môžu nepravdivo zvýšiť. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Prestavenie z liečby rivaroxabánom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby z rivaroxabánu na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie.

Počas prestavenia na alternatívne 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 meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú rivaroxabán aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou rivaroxabánu. Po ukončení liečby Rivaroxabanom FMK sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR aspoň 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na rivaroxabán

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

heparínu).

Prestavenie z liečby rivaroxabánom na parenterálne antikoagulancia

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka rivaroxabánu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15- 29 ml/min) naznačujú, že sú významne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. U týchto pacientov sa má preto Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rivaroxaban FMK 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).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Riziko krvácania sa s narastajúcim vekom zvyšuje (pozri časť 4.4).

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Rivaroxaban FMK neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxaban FMK je na perorálne použitie.

Tablety možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časti 4.5 a 5.2).

Drvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu FMK tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Rozdrvená tableta Rivaroxabanu FMK sa môže taktiež podať gastrickou 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, vaskulárnu aneuryzmu alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefracionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatránetexilát, apixabán, 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).

Súbežná liečba ACS antiagregačnou liečbou u pacientov s prekonanou cievnou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba CAD/PAD s ASA u pacientov s prekonanou hemoragickou alebo lakunárnou cievnou mozgovou príhodou, alebo akoukoľvek cievnou mozgovou príhodou prekonanou v priebehu predchádzajúceho mesiaca (pozri časť 4.4).

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

U pacientov s ACS sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg 2-krát denne skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to so samotnou ASA alebo ASA v kombinácii s klopidogrelom/tiklopidínom.

U pacientov s CAD/PAD s vysokým rizikom ischemických príhod sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg 2-krát denne skúmali len v kombinácii so samotnou ASA.

U pacientov po nedávnom revaskularizačnom postupe dolnej končatiny v dôsledku symptomatickej PAD sa účinnosť a bezpečnosť Rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii so samotným antiagregačným činidlom ASA alebo ASA plus krátkodobým klopidogrelom. Ak je to potrebné, dvojité antiagregačné liečby klopidogrelom má byť krátkodobá; je potrebné vyhnúť sa dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

Liečba v kombinácii s inými antiagreganciami, napr. prasugrelom alebo tikagrelom sa neskúmala, a preto sa neodporúča.

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

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, u pacientov užívajúcich Rivaroxaban FMK treba pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečba Rivaroxabanom FMK sa má pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom pridaným k monoterapii alebo duálnej antiagregačnej liečbe, sa v klinických skúšaní 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, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto by sa malo zväziť užívanie Rivaroxabanu FMK v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania v porovnaní s prínosom v oblasti prevencie aterotrombotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo monitorovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou 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 Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30- 49 ml/min), ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu, sa má Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Interakcie s inými liekmi

Použitie Rivaroxabanu FMK sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (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 (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 noradrenalínu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zväziť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5 a 5.1).

Pacienti liečení Rivaroxabánom FMK a antiagregačných liečivách majú dostávať súbežnú liečbu NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania.

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako pri iných antitrombotikách, sa užívanie rivaroxabánu neodporúča u pacientov so zvýšenými rizikami krvácania, ako sú:

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

Má sa používať s opatrnosťou u pacientov s ACS a CAD/PAD:

- ≥ 75 rokov, ak sa podáva spolu so samotnou ASA alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom. Pomer prínosu a rizika liečby sa má pravidelne individuálne vyhodnocovať.

- s nižšou telesnou hmotnosťou (< 60 kg), ak sa podáva spolu so samotnou ASA alebo s ASA a klopido-grelom alebo tiklopidínom,
- pacienti s CAD so závažným symptomatickým srdcovým zlyhávaním. Údaje zo štúdie naznačujú, že takíto pacienti môžu mať menší úžitok z liečby rivaroxabánom (pozri časť 5.1).

Pacienti s rakovinou

Pacienti s malígnym ochorením môžu byť súčasne vystavení vyššiemu riziku krvácania a trombózy. Individuálny prínos antitrombotickej liečby sa má zvažovať proti riziku krvácania u pacientov s aktívnou rakovinou v závislosti od umiestnenia nádoru, antineoplastickej liečby a štádia ochorenia. V nádory nachádzajúce sa v gastrointestinálnom alebo urogenitálnom trakte boli spojené so zvýšeným rizikom krvácania počas liečby rivaroxabanom.

U pacientov s malígnymi novotvarmi s vysokým rizikom krvácania je použitie rivaroxabanu 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 žiadne údaje, ktoré by preukázali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Rivaroxabanom FMK neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame 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 trojitými pozitívnymi (na lupus-antikoagulant, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti po prekonanej cievnej mozgovej príhode a/alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA)

Pacienti s ACS

Rivaroxaban FMK 2,5 mg je kontraindikovaný na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA sa skúmalo, ale z obmedzených údajov o účinnosti, ktoré sú k dispozícii vyplýva, že liečba nie je prínosom pre týchto pacientov.

Pacienti s CAD/PAD

Pacienti s CAD/PAD, ktorí prekonali hemoragickú alebo lakunárnu cievnu mozgovú príhodu alebo ischemickú nelakunárnu cievnu mozgovú príhodu v priebehu predchádzajúceho mesiaca sa neskúmali (pozri časť 4.3).

Pacienti po nedávnych revaskularizačných postupoch dolnej končatiny v dôsledku symptomatickej PAD s predchádzajúcou mŕtvicou alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávali dvojité antiagregačné liečby, sa treba vyhnúť liečbe rivaroxabanom 2,5 mg.

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 sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím 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 neurologických funkcií, 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

tromboprofylaxie, zväžiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním rivaroxabánu 2,5 mg s antiagregačnými liečivami.

Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú í. prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informáciách o danom lieku.

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 (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického zákroku, sa má na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné, užívanie Rivaroxabanu FMK 2,5 mg ukončiť najmenej 12 hodín pred zákrokom. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, inhibítory agregácie trombocytov sa majú prestať užívať podľa pokynov v informáciách o danom lieku.

Ak nie je možné zákrok oddialiť, musí sa posúdiť zvýšené riziko krvácania oproti nutnosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Rivaroxabanom FMK za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 časti 5.1 a 5.2).

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (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 liečba rivaroxabanom ukončiť.

Rivaroxaban FMK obsahuje laktózu

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

Rivaroxaban FMK obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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 významnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Rivaroxabanu FMK neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami, ako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. 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 môže byť potenciálne významná u vysokorizikových pacientov. (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 potenciálne významná u vysokorizikových 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 závažnou 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 potenciálne významná u vysokorizikových pacientov. (Pre pacientov 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 opatnosť (pozri časť 4.3 a 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 jednotlivci 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.

Opatnosť 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 používania 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 protrombínový čas (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 nie sú 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_{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 použitie 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 prejavy 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 (inhibitor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP ako CYP3A4.

S jedlom sa nepozorovali klinicky významné interakcie (pozri časť 4.2).

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti (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 potenciálu reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je Rivaroxaban FMK kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neboli u dojčiacich žien stanovené. Údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Rivaroxaban FMK je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne špecifické skúšania s rivaroxabánom u ľudí na hodnotenie účinkov na fertilitu. V štúdiu fertility na samcoch a samiciach potkanov sa nepozorovali žiadne účinky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie 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 skúšaniach fázy III Tabuľkae 1.

Celkovo bolo 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy II a 412 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a jednej fázy III vystavených rivaroxabanu.

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali 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 rekurencie hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (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 rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia aterotrombotických	10 225	5 mg alebo 10 mg resp., súbežne	31 mesiacov

príhody u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (<i>acute coronary syndrome, ACS</i>)		užívaných s ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg 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 (pozri časť 4.4 a „Popis vybraných nežiaducich účinkov“ nižšie) (Tabuľka 2). Najčastejšie hlásenými krvácami boli epistaxa (4,5 %) a krvácanie do gastrointestinálneho traktu (3,8 %).

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

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1% pacientov
Liečba a prevenčia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevenčia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**
	8,38 za 100 pacientorokov	0,74 za 100 pacientorokov***

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

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

*** Uplatnil sa selektívny prístup pri zbere nežiaducich udalostí

zo štúdie VOYAGER PAD

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri rivaroxabáne 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 hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov v klinických štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdii fázy III u pediatrických pacientov

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia (vrátane príslušných laboratórných parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia			
Poruchy ciev				
hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácanie z nosa, hemoptýza				
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácania z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia,	sucho v ústach			

nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A				
Poruchy pečene a žľazových ciest				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých prípádov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	žihľavka		Stevensov- Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
bolesť v končatinách ^A	hemartróza	svalová hemorágia		syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	pocit choroby (vrátane nevoľnosti)	lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia,		cievne pseudoaneuryzmy ^C		

mokvanie rany ^A				
----------------------------	--	--	--	--

- 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 rekurencie ako veľmi časté u žien < 55 rokov
C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)
* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí vo vybraných štúdiách fázy III. Výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia na liek po analýze týchto štúdií.

Popis 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. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). V klinických skúšaniach 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 dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii 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 „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

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

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

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácaým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment krvácania“). Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

expozície. Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonistujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu (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 krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (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 prípravky (erytrocytové masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora 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 pacientov, 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 protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexámovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. 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 (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a validovaný len na kumaríny a nemožno ho použiť pre žiadne iné antikoagulanty. V klinickom farmakologickom skúšaní reverzie farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových 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 Neoplastinu 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 neodporúčajú sa 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).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ACS

Klinický program rivaroxabanu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť rivaroxabánu v prevencii kardiovaskulárnych (CV) úmrtí, infarktu myokardu (MI) alebo cievnej mozgovej príhody u pacientov s nedávnym ACS (infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu [STEMI], infarkt myokardu bez

elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo nestabilná angína [UA]). V pivotnej dvojito-zaslepanej štúdií ATLAS ACS 2 TIMI 51 bolo 15 526 pacientov randomizovaných spôsobom 1:1:1 do jednej z troch skupín: liečba rivaroxabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebom dvakrát denne pri súčasnom podávaní so samotnou ASA alebo ASA plus tienopyridín (klopidogrel alebo tiklopidín). Pacienti s ACS do 55 rokov veku museli mať buď diabetes mellitus alebo prekonaný infarkt myokardu. Medián času liečby bol 13 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 3 rokov. 93,2 % pacientov dostávalo ASA súčasne s liečbou tienopyridínom a 6,8 % dostávalo len ASA. Spomedzi pacientov, ktorí dostávali duálnu antiagregačnú liečbu, 98,8 % dostávalo klopidogrel, 0,9 % dostávalo tiklopidín a 0,3 % dostávalo prasugrel. Pacienti dostávali prvú dávku rivaroxabánu minimálne 24 hodín až do 7 dní (priemerne 4,7 dní) po prijatí do nemocnice, ale čo najskôr po stabilizácii príhody ACS, vrátane procedúr revaskularizácie a keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

Obe schémy užívania rivaroxabánu, 2,5 mg dvakrát denne a 5 mg dvakrát denne, boli účinné pri ďalšom znižovaní výskytu kardiovaskulárnych príhod popri základnej štandardnej antiagregačnej starostlivosti. Režim 2,5 mg dvakrát denne znížil mortalitu a existujú dôkazy o nižšom riziku krvácania pri nižšej dávke, a preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS so zvýšenými kardiálnymi biomarkermi, odporúča užívanie 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA plus klopidogrel alebo tiklopidín.

V porovnaní s placebom, rivaroxabán významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ kardiovaskulárneho (CV) úmrtia, MI alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol čoskoro, znížením CV úmrtia a MI a dostavil sa konštantný liečebný účinok počas celej doby liečby (pozri Tabuľku 4 a obrázok 1). Významne sa znížil aj prvý sekundárny koncový ukazovateľ (úmrtie zo všetkých príčin, MI alebo cievna mozgová príhoda). Ďalšia retrospektívna analýza ukázala nominálne významný pokles výskytu trombózy stentu v porovnaní s placebom (pozri Tabuľku 4). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (príhoda so závažným krvácaním podľa TIMI nesúvisiace so štepom bypassu koronárnej tepny (coronary artery bypass graft, CABG)) bola vyššia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená medzi rivaroxabánom a placebom v prípadoch jednotlivých fatálnych príhod krvácania, hypotenzie vyžadujúcej liečbu intravenóznymi inotropnými látkami a chirurgickej intervencie pri prebiehajúcom krvácaní.

V Tabuľke 5 sú uvedené výsledky účinnosti u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Výsledky bezpečnosti v tejto podskupine pacientov podstupujúcich PCI boli porovnateľné s celkovými výsledkami bezpečnosti.

Pacienti so zvýšenými biomarkermi (troponín alebo CK-MB) a bez prekonanej mozgovej príhody/TIA predstavovali 80 % sledovanej populácie. Výsledky u tejto populácie sú tiež v súlade s celkovými výsledkami účinnosti a bezpečnosti.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ATLAS ACS 2 TIMI 51 fázy III

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N= 5 114 n (%) Pomer rizík HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N= 5 113 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, MI alebo cievna mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p= 0,020*	376 (7,4 %)
Smrť zo všetkých príčin, MI alebo cievna mozgová príhoda	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p= 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulárna smrť	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p= 0,002**	143 (2,8 %)
Smrť zo všetkých príčin	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p= 0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt myokardu (MI)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Cievna mozgová príhoda	46 (0,9 %)	41 (0,8 %)

	1,13 (0,74; 1,73) p= 0,562	
Trombóza stentu	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p= 0,033**	87 (1,7 %)

a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)

b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota

* štatisticky superiórne (lepšie)

** nominálne významné

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z ATLAS ACS 2 TIMI 51 fázy III u pacientov podstupujúcich PCI

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom podstupujúci PCI ^{a)}	
Dávka pri liečbe	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N= 3 114 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N= 3 096 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, MI alebo cievná mozgová príhoda	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p= 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulárna smrť	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p= 0,013**	45 (1,5 %)
Smrť zo všetkých príčin	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p= 0,053	49 (1,6 %)
Infarkt myokardu (MI)	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p= 0,829	113 (3,6 %)
Cievná mozgová príhoda	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p= 0,360	21 (0,7 %)
Trombóza stentu	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p= 0,026**	71 (2,3 %)

a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)

b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota

** nominálne významné

Tabuľka 6: Výsledky bezpečnosti z ATLAS ACS 2 TIMI 51 fázy III

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Dávka pri liečbe	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N= 5 115 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N= 5 125 n (%)
Závažné krvácavé príhody podľa TIMI nesúvisiace s CABG	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p= < 0,001*	19 (0,4 %)
Fatálne krvácavé príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p= 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p= 0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými látkami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgická intervencia počas krvácania	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) liečená populácia pre hodnotenie bezpečnosti
- b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota
- * štatisticky významné

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (kardiovaskulárna smrť, MI alebo cievna mozgová príhoda)

CAD/PAD

V štúdiu COMPASS fázy III (27 395 pacientov, 78,0 % mužov, 22,0 % žien) sa u pacientov s CAD alebo symptomatickým PAD s vysokým rizikom ischemických príhod preukázala účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu v prevencii kompozitu CV úmrtí, MI a cievnych mozgových príhod. Pacienti boli sledovaní počas mediánu 23 mesiacov a maximálne 3,9 roka.

Pacienti bez kontinuálnej potreby liečby inhibítorom protónovej pumpy boli randomizovaní na podávanie pantoprazolu alebo placebo. Všetci pacienti boli následne randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denne/ASA 100 mg jedenkrát denne, rivaroxabanu 5 mg dvakrát denne alebo samotnej ASA 100 mg jedenkrát denne, a na podávanie zodpovedajúceho placebo.

Pacienti s CAD mali CAD postihujúce viacero ciev a/alebo už prekonali MI. U pacientov vo veku < 65 rokov sa vyžadovala prítomnosť aterosklerózy zahŕňajúcej aspoň dve cievne riečiská alebo najmenej dva dodatočné kardiovaskulárne rizikové faktory.

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali zákroky, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla kvôli arteriálnemu vaskulárnemu ochoreniu alebo trpeli intermitentnou klaudikáciou s pomerom medzi krvným tlakom nameraným na členku a na paži < 0,90 a/alebo významnou stenózou periférnej artérie, alebo predchádzajúcou revaskularizáciou krčnej tepny alebo asymptomatickou stenózou krčnej tepny ≥ 50 %.

Vylučovacie kritériá zahŕňali potrebu duálnej antiagregačnej liečby alebo inej antiagregačnej liečby okrem ASA, alebo perorálnej antikoagulačnej liečby a pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo srdcového zlyhania s ejekčnou frakciou <30 % alebo triedy III alebo IV podľa klasifikácie Newyorskej srdcovej asociácie (New York Heart Association), alebo s akoukoľvek ischemickou, nelakunárnou cievnu mozgovou príhodou v priebehu 1 mesiaca alebo s hemoragickou alebo lakunárnou cievnu mozgovou príhodou v anamnéze.

Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne bol superiórny voči ASA 100 mg pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa CV úmrtia, MI a cievnej mozgovej príhody (pozri Tabuľku 7 a Obrázok 2).

U pacientov liečených rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne došlo k významnému nárastu primárneho ukazovateľa bezpečnosti (príhody závažného krvácania podľa upravených kritérií ISTH), v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala ASA 100 mg (pozri Tabuľku 8).

Pre primárny ukazovateľ účinnosti bol pozorovaný prínos rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne a ASA 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s ASA 100 mg jedenkrát denne s HR 0,89 (95 % IS 0,7-1,1) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (incidencia 6,3 % vs 7,0 %) a HR=0,70 (95 % IS 0,6-0,8) u pacientov vo veku < 75 rokov (3,6 % vs 5,0 %). Pri závažnom krvácaní podľa upravených kritérií ISTH bolo pozorované zvýšenie rizika s HR=2,12 (95 % IS 1,5-3,0) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (5,2 % vs 2,5 %) a s HR=1,53 (95 % IS 1,2- 1,9) u pacientov vo veku < 75 rokov (2,6 % vs 1,7 %).

Pridanie pantoprazolu 40 mg jedenkrát denne k antitrombotickej liečbe v štúdií pacientom bez klinickej potreby inhibítora protónovej pumpy nepreukázalo žiadnu výhodu v prevencii príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu (t. j. kompozitu krvácaní, vredov, obštrukcií alebo perforácií v hornej časti gastrointestinálneho traktu); incidencia príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu bola 0,39/100 pacientorokov v skupine s pantoprazolom 40 mg jedenkrát denne a 0,44/100 pacientorokov v skupine s placebom jedenkrát denne.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Populácia v skúšaní	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N= 9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne N= 9 126			
	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota ^{b)}
Cievna mozgová príhoda, MI alebo CV úmrtie	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
– cievna mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
– MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
– CV úmrtie	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mortalita zo všetkých príčin	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	

Akútna končatinová ischémia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	
-----------------------------	------------	--------	------------	--------	-------------------	--

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy

b) oproti ASA 100 mg; p-hodnota Log-Rank testu.

* Zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

IS: interval spoľahlivosti; KM %: Kaplanov-Meierov odhad kumulatívneho rizika výskytu vypočítaného po 900 dňoch; CV: kardiovaskulárne; MI: infarkt myokardu.

Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III

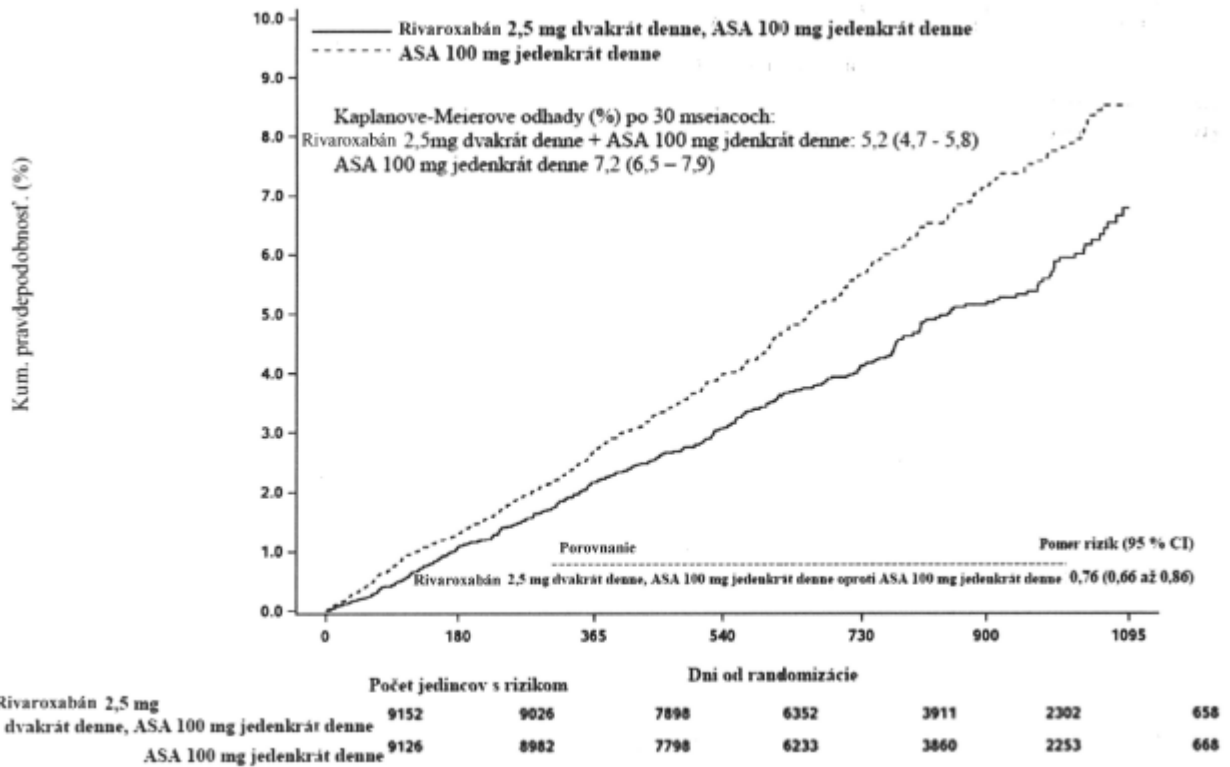
Populácia v skúšaní	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Dávka liečby	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N= 9 152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N= 9 126 n (kum. riziko %)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
– Fatálne krvácavé príhody	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
– Symptomatické krvácanie v kritickom orgáne (nefatálne)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
– Krvácanie do operačnej rany vyžadujúce reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
– Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce reoperáciu)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
– s hospitalizáciou cez noc	171 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
– bez hospitalizácie cez noc	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Závažné gastrointestinálne krvácanie	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Závažné intrakraniálne krvácanie	28 (0,4 %) ⁺	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy

b) oproti ASA 100 mg; p-hodnota Log-Rank testu.

IS: interval spoľahlivosti; kum. riziko: kumulatívne riziko výskytu (Kaplanov-Meierov odhad) po 30 mesiacoch; ISTH: Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

Obrázok 2: Čas do prvého výskytu primárneho ukazovateľa účinnosti (cievna mozgová príhoda, MI, CV úmrtie) v štúdií COMPASS



CI: interval spoľahlivosti.

Pacienti po nedávnom revaskularizačnom výkone dolnej končatiny v dôsledku symptomatickej PAD V pilotnej fáze III dvojito zaslepenej štúdie VOYAGER PAD bolo 6 564 pacientov po nedávnom úspešnom revaskularizačnom výkone dolnej končatiny (chirurgickom alebo endovaskulárnom vrátane hybridných výkonov) v dôsledku symptomatickej PAD náhodne zaradených do jednej z dvoch skupín antitrombotickej liečby: rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne alebo s ASA 100 mg jedenkrát denne v pomere 1:1. Pacientom bolo umožnené dodatočne dostávať štandardnú dávku klopidogrelu jedenkrát denne až po dobu 6 mesiacov. Cieľom štúdie bolo preukázať účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu plus ASA na prevenciu infarktu myokardu, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV smrti, akútnej ischemie končatín alebo veľkej amputácie cievnej etiológie u pacientov po nedávnych úspešných revaskularizačných výkonoch dolných končatín v dôsledku na symptomatickú PAD. Pacienti vo veku ≥ 50 rokov s dokumentovanou stredne ťažkou až ťažkou symptomatickou aterosklerotickou PAD dolných končatín dokázanou všetkými nasledujúcimi: klinicky (t.j. funkčné obmedzenia), anatomicky (t.j. zobrazovacím dôkazom PAD distálne od externej iliakálnej artérie) a hemodynamicky (členkovo-brachiálny index [ABI] $\leq 0,80$ alebo toe-brachiálny index [TBI] $\leq 0,60$ pre pacientov bez predchádzajúcej revaskularizácie končatiny alebo ABI $\leq 0,85$ alebo TBI $\leq 0,65$ pre pacientov s predchádzajúcou anamnézou revaskularizácie končatiny). Pacienti, ktorí potrebujú duálnu protidoštičkovú liečbu počas > 6 mesiacov alebo akúkoľvek ďalšiu protidoštičkovú liečbu inú ako ASA a klopidogrel alebo perorálnu antikoagulačnú liečbu, ako aj pacienti s anamnézou intrakraniálneho krvácania, cievnej mozgovej príhody alebo TIA alebo pacienti s eGFR < 15 ml/min boli vylúčení.

Priemerná dĺžka sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo starších ako 75 rokov. Medián času od indexovej revaskularizačnej procedúry do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v

celkovej populácii (6 dní po chirurgickom zákroku a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii vrátane hybridných procedúr). Celkovo 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopido-grelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa protokolu štúdie by sa liečba štúdie mohla začať čo najskôr, ale nie neskôr ako 10 dní po úspešnom kvalifikačnom revaskularizačnom postupe a po zaručení hemostázy. Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne bol lepší v redukcii primárneho zloženého výsledku infarktu myokardu, ischemickej cievej mozgovej príhody, KV smrti, akútnej ischemie končatín a veľkej amputácie cievej etiológie v porovnaní so samotnou ASA (pozri tabuľku 9). Primárny bezpečnostný výsledok TIMI veľkých krvácajúcich príhod bol zvýšený u pacientov liečených rivaroxabanom a ASA, bez zvýšenia fatálneho alebo intrakraniálneho krvácania (pozri tabuľku 10). Sekundárne výsledky účinnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom hierarchickom poradí (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnom revaskularizačnom zákroku dolnej končatiny pre symptomatickú PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg 2-krát denne v kombinácii s ASA 100 mg N=3,286 n (Kum. riziko %) ^{c)}	ASA 100 mg 2-krát denne N=3,278 n (Kum. riziko %) ^{c)}	HR (95 % CI) ^{d)}
Primárny ukazovateľ účinnosti^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)*}
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Ischemická mozgová príhoda	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- KV smrť	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akútne ischemia končatiny ^{d)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Veľká amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
Nevysvetlený index revaskularizácie končatiny po recurentnej ischemii končatiny	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizácia z koronárnej alebo periférnej trombotickej príčiny (aj dolnej končatiny)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Všetky prípady-mortalita	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE príhody	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

a) zámer spracovať analytický súbor, primárne analýzy; ICAC rozhodol

b) zložený z IM, ischemickej cievej mozgovej príhody, KV smrti (KV smrť a neznáma príčina smrti), ALI a veľkej amputácie cievej etiológie

c) berie sa do úvahy iba prvý výskyt analyzovanej výslednej udalosti v rámci rozsahu údajov od subjektu

d) HR (95 % CI) je založená na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu postupu a použitia klopido-grelu s liečbou ako jedinou kovariantou.

e) Jednostranná p-hodnota je založená na log-rank teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopido-grelu s liečbou ako faktorom.

f) akútna ischémia končatiny je definovaná ako náhle výrazné zhoršenie perfúzie končatiny, buď s novým deficitom pulzu, alebo vyžadujúce si terapeutickú intervenciu (t. j. trombolýzu alebo trombektómiu alebo urgentnú revaskularizáciu), ktoré vedie k hospitalizácii

* Zníženie výsledku účinnosti bolo štatisticky lepšie.

ALI: akútna ischémia končatín; ponuka: dvakrát denne; od: raz denne; CI: interval spoľahlivosti; MI: infarkt myokardu; CV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislý výbor pre klinické posudzovanie

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnom revaskularizačnom zákroku dolnej končatiny pre symptomatickú PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg 2-krát denne v kombinácii s ASA 100 mg od N=3,256 n (Kum. riziko %) ^{b)}	ASA 100 mg 2-krát denne N=3,248 n (kum. riziko %) ^{b)}	HR (95 % CI) ^{c)} p-value ^{d)}
TIMI veľké krvácanie (CABG / non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniálne krvácanie	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH veľké krvácanie	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Nefatálne kritické orgánové krvácanie	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH klinicky relevantné krvácanie	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

^{a)} Súbory analýzy bezpečnosti (všetci randomizovaní jedinci s aspoň jednou dávkou skúšaného lieku), ICAC: Nezávislý výbor pre klinické posudzovanie

^{b)} n = počet subjektov s udalosťami, N = počet rizikových subjektov, % = $100 * n/N$, n/100p-rokov = pomer počtu subjektov s incidentmi/kumulatívny čas ohrozenia

^{c)} HR (95 % CI) je založená na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu postupu a použitia klopidogrelu s liečbou ako jedinou kovariátou

^{d)} Obojstranná p-hodnota je založená na log-rank-teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogrelu s liečbou ako faktorom

CAD so srdcovým zlyhávaním

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so srdcovým zlyhávaním a signifikantným ochorením koronárnych artérií (CAD) s nasledovnou hospitalizáciou pre dekompenzované srdcové zlyhávanie (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného z dvoch liečebných ramien: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (n=2 507) alebo placebo (n=2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní.

Pacienti museli mať symptomatické srdcové zlyhávanie najmenej 3 mesiace a ejekčnú frakciu ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 40 % v priebehu jedného roku pred zaradením do štúdie. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28 % -38 %) a 53 % subjektov bolo podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t.j. kompozitného ukazovateľa úmrtnosti zo všetkých príčin, MI (infarkt myokardu) alebo CMP (cievna mozgová príhoda)) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebo s HR= 0,94 (95 % IS 0,84-1,05), p= 0,270. Pri všetkých príčinách úmrtnosti nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebo v počte príhod (výskyt príhod na 100 pacientorokov; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % IS: 0,87 až 1,10; p=0,743). Výskyt príhod v prípade MI na 100 pacientorokov (rivaroxabán vs. placebo)

bola 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % IS: 0,63 až 1,08; p=0,165) a pre CMP bol výskyt príhod na 100 pacientorokov 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % IS: 0,47 až 0,95; p= 0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. združené fatálne krvácanie alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytlo u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR=0,80; 95 % IS 0,43-1,49; p= 0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu závažného krvácania podľa ISTH v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (výskyt príhod na 100 pacientorokov: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % IS: 1,18 až 2,39; p= 0,003).

U pacientov s miernym a stredne závažným srdcovým zlyhávaním bol liečebný účinok pre podskupinu štúdie COMPASS podobný ako v prípade celej populácie v štúdiu (pozri časť CAD/PAD).

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 udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka sledovania 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 udalosti 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 štúdií s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu tromboembolických príhod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rivaroxabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami (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. Rivaroxabán 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až po asi 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno než v stave nasýtenia. 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.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne, ako podvrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo suspenzia vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa

predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú skôr aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Distribúcia

U ľudí 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.

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú 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* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (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.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Vo farmakokinetike a farmakodynamike neboli klinicky relevantné rozdiely medzi pacientmi mužského a ženského pohlavia.

Staršie osoby

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 klírnsu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rôzne váhové kategórie

Extrémy v telesnej hmotnosti (< 50 kg alebo > 120 kg) mali iba malý vplyv na koncentrácie rivaroxabánu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov–Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov–Pughov 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 závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru FK/FD medzi koncentráciou a PT.

Rivaroxaban FMK 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).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a závažnou (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 výraznejšie. U jedincov s miernou, stredne závažnou a závažnou 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 s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne na prevenciu aterotrombotických príhod u pacientov s ACS, v čase 2-4 h a približne 12 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 47 (13 – 123), respektíve 9,2 (4,4 – 18) µg/l.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Vzťah 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 Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli v indikáciách ACS a CAD/PAD stanovené.

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 farmakodynamickej 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza (E464)
laurylsíran sodný
mikrokryštalická celulóza (E460)
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmová vrstva

makrogol 3350
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

Rozdrvené tablety 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

Hliníkové/PVC blistre

Papierové škatule s 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 168 alebo 196 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Drvenie tabliet

Tablety Rivaroxabanu sa môžu rozdrviť a rozmiešať v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú trubicu alebo žalúdočnú kŕmnu trubicu po potvrdení žalúdočného umiestnenia trubice. Potom by sa trubica mala prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta uvoľnenia účinnej látky, je potrebné vyhnúť sa administrácii rivaroxabanu distálne do žalúdka, pretože to môže viesť k zníženej absorpcii, a tým k zníženiu expozície účinnej látky. Enterálna výživa nie je potrebná ihneď po podaní 2,5 mg tabliet.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22

00-133 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0132/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023