

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban Medreg 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 46,05125 mg laktózy a 0,081 mg oranžovej žlte FCF (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Približne 6 mm žlto-oranžové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety označené „10“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.

Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PEu dospelých (pozri časť 4.4 pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Odporúčaná dávka je 10 mg rivaroxabánu, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne. Začiatočná dávka samá užiť 6 až 10 hodín po chirurgickom výkone za predpokladu, že sa potvrdila hemostáza.

Dĺžka liečby závisí od individuálneho rizika venózneho tromboembolizmu u pacienta, ktoré je dané typom ortopedického chirurgického výkonu.

- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na bedrovom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 5 týždňov.
- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na kolennom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 2 týždne.

Ak pacient vynechá dávku, musí užiť Rivaroxaban Medreg ihneď po zistení a potom pokračovať nasledujúci deň jednou tabletou denne ako predtým.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia rekurencie 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 zväžiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zväžiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

Ak je indikovaná dlhodobá prevencia rekurencie 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 rekurencie DVT alebo PE považuje za vysoké, ako sú pacienti s komplikovanými komorbiditami, alebo u ktorých sa vyvinula rekurencia DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii Rivaroxabanom Medreg 10 mg jedenkrát denne, sa má zväžiť podávanie Rivaroxabanu Medreg 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 rekurencie DVT a PE | 1.-21. deň | 15 mg dvakrát denne | 30 mg |
| | od 22. dňa | 20 mg jedenkrát denne | 20 mg |
| Prevencia rekurencie 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 prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie Rivaroxabanu Medreg na úvodnú liečbu DVT/PE.

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1.-21. deň), pacient má okamžite užiť Rivaroxaban Medreg, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Rivaroxabanu Medreg 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, pacient má užiť Rivaroxaban Medreg 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.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Rivaroxaban Medreg

U pacientov, ktorí užívajú liek na DVT, PE a na prevenciu rekurencie, sa má liečba VKA ukončiť a liečba Rivaroxabanom Medreg sa má začať, keď je INR $\leq 2,5$.

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na Rivaroxaban Medreg, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) po užití Rivaroxabanu Medreg nepravdivo zvýšia. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity Rivaroxabanu Medreg, a preto sa nemá na tento účel využívať (pozri časť 4.5).

Prestavenie z liečby Rivaroxabanom Medreg na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia z liečby Rivaroxabanom Medreg na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Rivaroxaban Medreg môže prispievať ku zvýšeniu INR.

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Rivaroxabanom Medreg 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 Rivaroxaban Medreg aj VKA sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Rivaroxabanu Medreg. Po vysadení Rivaroxabanu Medreg sa môže vykonať vhodné meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Rivaroxaban Medreg

U pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začinite liečbu Rivaroxabanom Medreg 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 Rivaroxabanom Medreg na parenterálne antikoagulancia

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Rivaroxabanu Medreg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

- Na prevenciu VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurencie DVT a PE nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).
U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek: pacienti sa majú liečiť dávkou 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie dávky 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.

Porucha funkcie pečene

Rivaroxaban Medreg je kontraindikované 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 časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu Medreg 10 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Rivaroxaban Medreg 10 mg tablety neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxaban Medreg 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 tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu Medreg tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré.

Rozdrvená tableta sa môže taktiež podať gastrickou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť 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 aneurizmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikagulačnej 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 laktácia (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, u pacientov užívajúcich Rivaroxaban Medreg treba pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu Rivaroxaban Medreg treba pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách 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. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorým je na prevenciu VTE po elektívnom chirurgickom výkone na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávané Rivaroxaban Medreg, to možno vykonať pravidelným lekárske vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

Hoci liečba rivaroxabánom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabánu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže byť podkladom pre klinické rozhodnutie, napr. pri predávkovaní a neodkladnej operácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U 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 Rivaroxaban Medreg používať s opatnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min), ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má Rivaroxaban Medreg používať s opatnosťou.

Interakcie s inými liekmi

Použitie Rivaroxabanu Medreg sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká (ako sú 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).

Opatnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSA), 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 u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané krvácavé poruchy
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- vaskulárna retinopatia
- bronchiektázia 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 transkatétrovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu Medreg neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Rivaroxaban Medreg poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Rivaroxabanom Medreg neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, 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.

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

Rivaroxabán sa v intervenčných klinických štúdiách na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu neskúmal.

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

Rivaroxaban Medreg 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 Rivaroxabanu Medreg sa v týchto klinických situáciách nestanovili.

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 dočasne 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 neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

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). Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabánu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. 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.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch okrem elektívneho chirurgického výkonu na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Rivaroxaban Medreg 10 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred výkonom a na základe klinického posúdenia lekára.

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

Starší pacienti

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 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 Stevensov-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 rivaroxabán vysadiť.

Informácie o pomocných látkach

Rivaroxaban Medreg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Liek Rivaroxaban Medreg obsahuje oranžovú zľť FCF, ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania 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 Medreg neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú 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} . Interakcia s klaritromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne 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. Interakcia s erytromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. 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} . Interakcia s flukonazolom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. (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.

Antikoagulanciá

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 časti 4.3 a 4.4).

NSA/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, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 75 mg) neukázal 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 NSA (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 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 trombinu boli aditívne.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, 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 k 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 ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, ak sa u pacienta starostlivo nesledujú prejavy a príznaky 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 je CYP3A4.
Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (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 Rivaroxabanu Medreg 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 Medreg kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu Medreg nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Rivaroxaban Medreg je preto kontraindikované 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 vplyvov na fertilitu. V štúdiách infertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rivaroxaban Medreg má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hlásili sa nežiaduce reakcie akosynkopa (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 488 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

| Indikácia | Počet pacientov * | Celková denná dávka | Maximálna dĺžka liečby |
|---|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu | 6 097 | 10 mg | 39 dní |
| Prevenia venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením | 3 997 | 10 mg | 39 dní |

| | | | |
|--|---------|--|-------------|
| Liečba a prevencia rekurencie 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 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 rivaroxabánu jedenkrát denne | 12 mesiacov |
| Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení | 7 750 | 20 mg | 41 mesiacov |
| Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS) | 10 225 | 5 mg alebo 10 mg, resp., v hornej časti dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom | 31 mesiacov |
| Prevencia 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 |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu | 6,8 % pacientov | 5,9 % pacientov |
| Prevencia VTE u pacientov s interným ochorením | 12,6 % pacientov | 2,1 % pacientov |
| Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE | 23 % pacientov | 1,6 % pacientov |
| Liečba VTE a prevencia 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 |
| Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení | 28 na 100 pacientorokov | 2,5 na 100 pacientorokov |
| Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS | 22 na 100 pacientorokov | 1,4 na 100 pacientorokov |

| | | |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Prevenia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD | 6,7 na 100 pacientorokov | 0,15 na 100 pacientorokov** |
| | 8,38 na 100 pacientorokov# | 0,74 na 100 pacientorokov*** # |

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky krvácajúce 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 účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Rivaroxabane Medreg 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 súvisiace s liečbou u dospelých pacientov v štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách 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 | | | | |
| Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A | Sucho v ústach | | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | | |
| Zvýšené transaminázy | Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická forfatáza ^A v krvi, zvýšená GGT ^A | Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestatáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia) | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | | |
| Pruritus (vrátane menej častých prípadov 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/akútn e renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanci ami |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | | | |

| | | | | |
|--|---|-------------------------------------|--|--|
| Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie) | Pocit nepohody (vrátane malátnosti) | 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, mokvanie rany ^A | | Cievne pseudoaneurizmy ^C | | |

A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon nanahradenie bedrového alebo 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)

*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.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie Rivaroxabanu Medreg 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 možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment krvácania). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, 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 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 Rivaroxabane Medreg hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. 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 krvácavým 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.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa).

V prípade predávkovania rivaroxabánom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvavá 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 (erytrocytarnej 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 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 liekov 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 nakoaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov 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 reagenti by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulum. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon, 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (východiskové hodnoty pred chirurgickým výkonom 12 až 15 s), 2–4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku).

V klinickej farmakologickej štúdiu na reverziu 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 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 toklinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu v prevencii VTE, t.j. proximálnej a distálnej hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcneho embolizmu (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon na dolných končatinách.

Viac ako 9 500 pacientov (7 050s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo v kontrolovaných randomizovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách vo fáze III programu RECORD. Porovnávalo sa podanie rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne (od), ktoré nezačalo skôr ako 6 hodín pooperácií, so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne, so začiatčným podaním 12 hodín pred operáciou. Vo všetkých troch štúdiách vo fáze III (pozri Tabuľku 4) rivaroxabán signifikantne znižoval celkový počet VTE (akákoľvek venograficky detekovaná alebo symptomatická DVT, nefatálny PE a úmrtie) a závažného VTE (proximálna DVT, nefatálny PE a úmrtie súvisiace s VTE), vopred špecifikovaných primárnych a významných sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Okrem toho vo všetkých troch štúdiách bola miera symptomatického VTE (symptomatická DVT, nefatálny PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom.

Hlavný koncový ukazovateľ bezpečnosti, rozsiahle krvácanie, vykazoval porovnateľný výskyt u pacientov liečených 10 mg rivaroxabánu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z klinických štúdií vo fáze III

| | RECORD 1 | | | RECORD 2 | | | RECORD 3 | |
|--|---|---|-------------|---|---|-------------|---|---|
| Populácia v štúdií | 4 541 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu bedrového kĺbu | | | 2 509 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu bedrového kĺbu | | | 2 531 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu kolenného kĺbu | |
| Terapeutická dávka a dĺžka liečby po chirurgickom výkone | Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35±4 dni | Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 35±4 dni | p <0,001 | Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35±4 dni | Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12±2 dni | p <0,001 | Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 12±2 dni | Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12±2 dni |
| Celkový VTE | 18 (1,1 %) | 58 (3,7 %) | <0,001 | 17 (2,0 %) | 81 (9,3 %) | <0,001 | 79 (9,6 %) | 166 (18,9 %) |
| Veľký VTE | 4 (0,2 %) | 33 (2,0 %) | <0,001 | 6 (0,6 %) | 49 (5,1 %) | <0,001 | 9 (1,0 %) | 24 (2,6 %) |
| Symptomatický VTE | 6 (0,4 %) | 11 (0,7 %) | | 3 (0,4 %) | 15 (1,7 %) | | 8 (1,0 %) | 24 (2,7 %) |
| Rozsiahle krvácania | 6 (0,3 %) | 2 (0,1 %) | | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) | | 7 (0,6 %) | 6 (0,5 %) |

Analýza zhrnutých výsledkov z klinických štúdií fázy III potvrdila údaje získané v jednotlivých štúdiách ohľadom zníženia celkového počtu VTE, závažných VTE a symptomatických VTE s 10 mg rivaroxabánu jedenkrát denne v porovnaní so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne.

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnila aj otvorená neintervenčná klinická štúdia (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický výkon na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprolaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n=8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so štandardnou liečbou (n=8 635; HR 0,63,95 % CI 0,43-0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29 pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10, 95 % CI 0,6-1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pivotnej randomizovanej klinickej štúdie.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatocnej pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a prevencii rekurencie. Celkovo sa skúmalo viac ako 12 800 pacientov v štyroch randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých štúdiách bola až 21 mesiacov.

V štúdií Einstein DVT sa skúmalo 3 449 pacientov s akútnou DVT na liečbu DVT a na prevenciu rekurencie DVT a PE (pacienti, ktorí mali symptomatickú PE boli zo štúdie vyradení). Dĺžka liečby bola 3,6 alebo 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim.

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

V štúdií Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE na liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola 3, 6 alebo 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim. Ako úvodná liečba akútnej PE sa počas troch týždňov podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V oboch štúdiách Einstein DVT a Einstein PE porovnávajúci 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 štúdií Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu rekurencie 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 skúšajúcim. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnával s placebom.

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

V štúdií 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 rekurencia DVT alebo PE bez úmrtia. Pacienti s indikáciou pokračujúcej antikoagulačnej liečby s terapeutickými dávkami boli zo štúdie 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 rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia.

V DVT štúdiu Einstein (pozri Tabuľku 5) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test noninferiority); pomer rizík (Hazard Ratio – 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 HR0,67 ((95 % CI=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 rekurentnej VTE ($P=0,932$ na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

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

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

| | | |
|---|--|--|
| Populácia v štúdiu | 3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou | |
| Dávka pri liečbe a dĺžka liečby | rivaroxabán^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731 | enoxaparín/VKA^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718 |
| Symptomatický rekurentný VTE* | 36 (2,1 %) | 51 (3,0 %) |
| Symptomatická rekurentná PE | 20 (1,2 %) | 18 (1,0 %) |
| Symptomatická rekurentná 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 nezávažné krváčovacie príhody | 139 (8,1 %) | 138 (8,1 %) |
| Populácia v štúdiu | 3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou | |
| Dávka pri liečbe a dĺžka liečby | rivaroxabán^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731 | enoxaparín/VKA^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718 |
| Závažné krváčovacie príhody | 14 (0,8 %) | 20 (1,2 %) |

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

V štúdiu Einstein PE (pozri Tabuľku 6) 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 krváčovými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 ((95 % CI: 0,633-1,139), nominálna hodnota $p=0,275$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času v skupinách 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 rekurentnej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nezávažných krvácajúcich príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95 % CI: 0,308 - 0,789).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III

| Populácia v štúdiu | 4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou | |
|--|---|--|
| Dávka a dĺžka liečby | rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419 | enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413 |
| Symptomatický rekurentný VTE* | 50 (2,1 %) | 44 (1,8 %) |
| Symptomatická rekurentná PE | 23 (1,0%) | 20 (0,8 %) |
| Symptomatická rekurentná DVT | 18 (0,7 %) | 17 (0,7 %) |
| Symptomatická PE a DVT | 0 | 2 (<0,1%) |
| Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE | 11 (0,5 %) | 7 (0,3 %) |
| Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácajúce príhody | 249 (10,3 %) | 274 (11,4 %) |
| Závažné krvácajúce príhody | 26 (1,1 %) | 52 (2,2 %) |

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

Vykonala sa vopred určená spoločná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločnej analýzy Einstein DVT a Einstein PE fázy III

| Populácia v štúdiu | 8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou | |
|-------------------------------|---|--|
| Dávka a dĺžka liečby | rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150 | enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131 |
| Symptomatický rekurentný VTE* | 86 (2,1 %) | 95 (2,3 %) |
| Symptomatická rekurentná PE | 43 (1,0%) | 38 (0,9 %) |
| Symptomatická rekurentná DVT | 32 (0,8 %) | 45 (1,1 %) |
| Symptomatická PE a DVT | 1 (<0,1%) | 2 (<0,1%) |

| | | |
|--|----------------|-----------------|
| Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE | 15 (0,4 %) | 13 (0,3 %) |
| Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody | 388 (9,4 %) | 412 (10,0 %) |
| Závažné krvácavé príhody | 40 (1,0 %) | 72 (1,7 %) |

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti a závažné krvácavé príhody) súhrnnej analýzy sa hlásil s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), nominálna hodnota $p=0,0244$).

V štúdiu Einstein Extension (pozri Tabuľku 8) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli 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 významné nezávažné krvácavé príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III

| Populácia v štúdiu | 1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu | |
|--|--|--------------------------------------|
| | Rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602 | Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594 |
| Symptomatický rekurentný VTE* | 8 (1,3 %) | 42 (7,1 %) |
| Symptomatická rekurentná PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2 %) |
| Symptomatická rekurentná DVT | 5 (0,8 %) | 31 (5,2 %) |
| Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE | 1 (0,2 %) | 1 (0,2 %) |
| Závažné krvácavé príhody | 4 (0,7 %) | 0 (0,0 %) |
| Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody | 32 (5,4 %) | 7 (1,2 %) |

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

V štúdiu Einstein Choice (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiórny vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Choice fázy III

| Populácia v štúdiu | 3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu | | |
|---|---|---|--|
| | 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 rekurentný VTE | 17 (1,5 %)* | 13 (1,2 %)** | 50 (4,4 %) |
| Symptomatická rekurentná PE | 6 (0,5 %) | 6 (0,5 %) | 19 (1,7 %) |
| Symptomatická rekurentná DVT | 9 (0,8 %) | 8 (0,7 %) | 30 (2,7 %) |
| Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE | 2 (0,2 %) | 0 | 2 (0,2 %) |
| Symptomatický rekurentný VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS | 19 (1,7 %) | 18 (1,6 %) | 56 (5,0 %) |
| Závažné krvácané príhody | 6 (0,5 %) | 5 (0,4 %) | 3 (0,3 %) |
| Klinicky významné nezávažné krvácané príhody | 30 (2,7 %) | 22 (2,0 %) | 20 (1,8 %) |
| Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos) | 23 (2,1 %)+ | 17 (1,5 %)** | 53 (4,7 %) |

* $p < 0,001$ (superiorita) rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne vs ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiority) rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne vs ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,26 (0,14 – 0,47)

+ Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne vs ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,44(0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominálna hodnota)

++ Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne vs ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominálna hodnota)

Okrem štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnotením sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich rekurentný VTE, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi.

Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin 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 % CI 0,40-1,50), rekurentnom VTE 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % CI 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

V post-registračnej, neintervenčnej štúdii, u viac ako 40 000 pacientov bez anamnézy nádorového ochorenia zo štyroch krajín, bol rivaroxabán predpísaný na liečbu alebo prevenciu DVT a PE. Výskyt symptomatických/klinicky významných VTE/tromboembolických udalostí vedúcich k hospitalizácii bol v rozmedzí od 0,64 (95 % CI 0,40-0,97) udalostí na 100 pacientorokov v Spojenom kráľovstve do 2,30 (95 % CI 2,11-2,51) udalostí na 100 pacientorokov v Nemecku. U krvácania, ktoré viedlo

k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,31 (95 % CI 0,23-0,42) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 0,89 (95 % CI 0,67-1,17) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,44 (95 % CI 0,26-0,74) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,41 (95 % CI 0,31-0,54) udalostí na 100 pacientorokov.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je 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). Štúdia bola predčasne ukončená pozaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u 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 cieвне 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.

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 %) siahajúcou od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického výkonu a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %). 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 rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované 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 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 hydrolyza amidových väzieb sú najvýznamnejšie

miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* rivaroxabán je 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.

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 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 medzi etnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami alebo Číňanmi.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childovú –Pughovú 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 Childovú–Pughovú 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).

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 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).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 10 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) 101 (7-273), respektíve 14 (4-51) 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 jedincov. U pacientov bola východisková hodnota faktoru Xa a PT ovplyvnená chirurgickým výkonom s následným rozdielom na krivke koncentrácia-PT medzi dňom po operácii a rovnovážnym stavom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli v indikácii prevencie VTE 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. Štúdie 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 prenatálnej a postnatálnej štúdiu potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Laurylsíran sodný
Hypromelóza (2910)
Sodná soľ kroskarmelózy
Mikrokryštalická celulóza
Stearát horečnatý
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Filmotvorný obal:

Oranžové farbivo Opadry 04F530012:

- Hypromelóza (2910)
- Oxid titaničitý (E 171)

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/04216-Z1A

- Makrogol 3350 (E 1521)
- Mastenec (E 553b)
- Oranžová žlt' FCF hliníkový lak (E 110)
- Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

Rozdrvené tablety rivaroxabánu sú stabilné vo vode a v jablčnom pyrė 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/PVDC/Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 5, 10, 14, 28, 30, 98 alebo 100 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.

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 žalúdku, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečivu. Po podaní 10 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0233/23-S

9. DATUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/04216-Z1A

Dátum prvej registrácie: 16.decembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024