

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban G.L. Pharma 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,46 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Okrúhle, bikonvexné, ružové filmom obalené tablety (s priemerom 6 mm) s vyrazeným „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*

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

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

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

Ak dôjde k vynechaniu dávky, pacient má okamžite užiť Rivaroxaban G.L. Pharma a potom pokračovať v nasledujúci deň s užitím jedenkrát 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 dávkou 20 mg jedenkrát denne.

U pacientov s DVT alebo PE provokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou závažnou operáciou alebo traumou) sa má zväziť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobá liečba sa má zväziť u pacientov s provokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, neprovokovanou 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 G.L. Pharma 10 mg jedenkrát denne, sa má zväziť podávanie Rivaroxabanu G.L. Pharma 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	Režim 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 G.L. Pharma na úvodnú liečbu DVT/PE (pozri časť 6.5).

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

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby s užívaním jedenkrát denne, pacient má okamžite užiť Rivaroxaban G.L. Pharma a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

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

U pacientov liečených na DVT, PE a na prevenciu rekurencie sa má liečba VKA ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať keď je  $INR \leq 2,5$ .

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

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

Počas prestavenia liečby rivaroxabánom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Je potrebné 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 rivaroxabánom sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

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

U pacientov súbežne používajúcich parenterálne antikoagulancia sa má ukončiť podávanie parenterálneho antikoagulancia a začať liečba rivaroxabánom 0 až 2 hodiny predtým, ako sa mala podať 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*

Prvá dávka parenterálneho antikoagulancia sa má podať v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka rivaroxabánu.

#### *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 signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. U týchto pacientov sa má preto Rivaroxaban G.L Pharma 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 zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu 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) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).  
U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) alebo u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min): pacienti sa majú liečiť 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 vyhodnotenú riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie na použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v týchto klinických podmienkach (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 G.L. Pharma je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým skóre 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 rivaroxabánu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

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

### Spôsob podávania

Rivaroxaban G.L. Pharma je na perorálne použitie.  
Tablety sa majú užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu G.L. Pharma tesne pred podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablkovom pyré a podať perorálne.  
Rozdrvená tableta Rivaroxabanu G.L. Pharma sa môže taktiež podať gastrickou sondou po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Rozdrvená tableta má byť podávaná cez gastrickú sondu v malom objeme vody a následne má byť sonda prepláchnutá vodou (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ktorý 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, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin, UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatrán-etexilát, 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 artériových katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

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

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

#### Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, u pacientov užívajúcich rivaroxabán je potrebné pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa pri použití odporúča opatrnosť. Liečbu Rivaroxabanom G.L. Pharma je potrebné pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúškach 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 laboratórných testov hladín hemoglobínu/hematokritu, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii 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 zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávaný rivaroxabán, to možno vykonať pravidelným lekársym vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a pravidelným meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

Hoci liečba rivaroxabánom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, koncentrácie rivaroxabánu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami antifaktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, keď informácia o expozícii rivaroxabánu môže pomôcť pri klinických rozhodnutiach, 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 významne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa musí Rivaroxaban G.L. Pharma používať s opatrnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa použitie neodporúča (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, sa má Rivaroxaban G.L. Pharma používať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

#### Interakcie s inými liekmi

Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká (ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítory proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-glykoproteínu (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 potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

#### Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

#### Pacienti s rakovinou

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

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

#### Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). U pacientov

s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by preukázali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Rivaroxabanom G.L. Pharma 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 trojití 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 zákrok pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

Rivaroxaban G.L. Pharma sa neodporúča ako alternatíva nefrakcionovaného heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu sa v týchto klinických situáciách 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 vzniku epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze.

Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katérov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní kvôli výskytu prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos 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 zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického zákroku, sa má na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné, ukončiť užívanie Rivaroxabanu G.L. Pharma 10 mg najmenej 24 hodín pred intervenciou. Ak zákrok nemožno oddialiť, je potrebné zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Rivaroxabanom G.L. Pharma, za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 5.2).

### Kožné reakcie

Počas sledovania po uvedení lieku 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). Predpokladá sa, že pacienti majú najvyššie riziko vzniku 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 akéhokolvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba rivaroxabánom ukončiť.

### Informácie o pomocných látkach

Rivaroxaban G.L. Pharma obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 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 signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Rivaroxabanu G.L. Pharma neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítory proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

Pri liečivách, 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. (Pre pacientov 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 antifaktora 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 časti 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.

Keď 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) nevykazoval farmakokinetické interakcie s rivaroxabánom (15 mg), ale v podskupine pacientov sa pozorovalo významné predĺženie času krvácania, ktoré nekorelovalo s agregáciou trombocytov, hladinami P-selektínu alebo receptora 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 požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môžu sa použiť vyšetrenia aktivity antifaktora 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 Ctrough 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, pokiaľ 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 izofomy 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 rivaroxabánu nebola u tehotných 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 G.L. Pharma kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

### Dojčenie

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

### Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické skúšania s rivaroxabánom u ľudí na hodnotenie účinkov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (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 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 skúšaniach fázy III u dospelých a pediatrických pacientov**

<b>Indikácia</b>	<b>Počet pacientov*</b>	<b>Celková denná dávka</b>	<b>Maximálna dĺžka liečby</b>
Prevenia venózneho tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili plánovaný 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	329	Dávka upravená podľa telesnej	12 mesiacov

v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby		hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp., súbežne užívaných s ASA alebo s ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenia arterotrombotických príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca (CAD)/ochorením periférnych artérií (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 krváciami 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
Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenia 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
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov

fibriláciou predsiení		
Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov <sup>#</sup>	0,74 na 100 pacientorokov*** <sup>#</sup>

\* 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.

<sup>#</sup> Zo štúdie VOYAGER PAD.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri rivaroxabáne u dospelých a pediatrických pacientov sú zhrnuté nižšie v tabuľke 3 na základe triedy orgánových systémov (podľa databázy 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

#### **Tabuľka 3: Všetky hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov v skúšaní 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
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) <sup>A</sup> , trombocytopenia			
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
<b>Poruchy oka</b>				

Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
	Tachykardia			
<b>Poruchy ciev</b>				
Hypotenzia, hematóm				
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>	Sucho v ústach			
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup>	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepato- celulárneho poškodenia)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
Pruritus (vrátane menej častých prípádov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov- Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				
Bolesť v končatinách <sup>A</sup>	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompart- mentu sekundárne po krvácaní
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				
Krvácanie do urogenitálneho traktu				Zlyhanie obličiek/ akútne renálne

(vrátane hematurie a menorágie <sup>B</sup> ), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
Horúčka <sup>A</sup> , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit choroby (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
	Zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup>			
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				
Hemorágia po chirurgickom zákroku (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, sekrécia z rany <sup>A</sup>		Cievne pseudoaneurizmy <sup>C</sup>		

A: pozorované pri prevencii venózne tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie 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 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 možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Liečba krvácania). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, 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 pri rivaroxabáne hlásili známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, 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 účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky 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 krvácajúcim 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 lieku pre andexanet alfa).

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

#### Liečba 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). Liečba má byť individuálna 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 so zaistením kontroly krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné prípravky (erytrocytová masa 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 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 sa má podľa lokálnej dostupnosti zvážiť konzultácia s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U osôb 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 vysokoselektívny, 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 trombov. 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 reagentiá by poskytli odlišné výsledky.

Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický zákrok, 5/95 percentilu malo PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (výhodiskové hodnoty pred chirurgickým zákrokom 12 až 15 s), 2–4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku).

V klinickom farmakologickom skúšaní reverzie farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) pre dva rozdielne typy 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 pri štvorfaktorovom PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší pri trojfaktorovom PCC ako pri štvorfaktorovom PCC (pozri časť 4.9).

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky. Neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre antifaktor Xa (pozri časť 5.2).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich plánovaný chirurgický zákrok 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 pľúcnej embólie (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický zákrok na dolných končatinách. Viac ako 9 500 pacientov (7 050 s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo v kontrolovaných, randomizovaných, dvojito-zaslepených klinických skúšaní vo fáze III programu RECORD.

Porovnávalo sa podanie rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne (once daily, od), ktoré nezačalo skôr ako 6 hodín po operácii, so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne, so začiatočným podaním 12 hodín pred operáciou.

Vo všetkých troch skúšaní vo fáze III (pozri tabuľku 4) rivaroxabán signifikantne znižoval celkový počet VTE (akákoľvek venograficky detekovaná alebo symptomatická DVT, nefatálna PE a úmrtie) a závažnej VTE (proximálna DVT, nefatálna PE a úmrtie súvisiace s VTE), vopred špecifikovaných primárnych a významných sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti. Okrem toho vo všetkých troch skúšaní bola miera symptomatickej VTE (symptomatická DVT, nefatálna PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom.

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

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

	<b>RECORD 1</b>		<b>RECORD 2</b>		<b>RECORD 3</b>	
<b>Populácia v skúšaní</b>	<b>4 541 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu</b>		<b>2 509 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu</b>		<b>2 531 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu kolenného kĺbu</b>	
Terapeutická dávka a dĺžka liečby po chirurgickom zákroku	rivaroxabán p 10 mg od 35 ± 4 dni	enoxaparín 40 mg od 35 ± 4 dni	rivaroxabán p 10 mg od 35 ± 4 dni	enoxaparín 40 mg od 12 ± 2 dni	rivaroxabán p 10 mg od 12 ± 2 dni	enoxaparín 40 mg od 12 ± 2 dni
Celková VTE	18 (1,1 %) <0,001	58 (3,7 %)	17 (2,0 %) <0,001	81 (9,3 %)	79 (9,6 %) <0,001	166 (18,9 %)

Veľká VTE	4 (0,2 %) <0,001	33 (2,0 %)	6 (0,6 %) <0,001	49 (5,1 %)	9 (1,0 %) 0,01	24 (2,6 %)
Symptomatická VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)	3 (0,4 %)	15 (1,7 %)	8 (1,0 %)	24 (2,7 %)
Závažné krvácania	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	7 (0,6 %)	6 (0,5 %)

Analýza zhrnutých výsledkov z klinických skúšaní fázy III potvrdila údaje získané v jednotlivých skúšaníach 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 uskutočnilo aj otvorené neintervenčné kohortové klinické skúšanie (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický zákrok na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou trombopropylaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatická VTE sa vyskytla 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 % IS 0,43-0,91; populácia na 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 % IS 0,6-1,80). Výsledky boli preto zhodné s výsledkami pivotného randomizovaného klinického skúšania.

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatkovej a pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a prevencii rekurencie.

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

V skúšaní 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 skúšania vyradení). Dĺžka liečby bola 3, 6 alebo 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim.

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

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE 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 začiatočná liečba akútnej PE sa počas troch týždňov podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

V skúšaní Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu 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 skúšaníach 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 mortalita zo všetkých príčin.



V skúšaní Einstein Choice sa u 3 396 pacientov s potvrdenou symptomatickou DVT a/alebo PE, ktorí ukončili 6-12-mesačnú antikoagulačnú liečbu, skúmala prevencia PE končiacej smrťou alebo symptomatická rekurencia DVT alebo PE bez úmrtia. Pacienti s indikáciou pokračujúcej antikoagulačnej liečby s terapeutickými dávkami boli zo skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov 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 skúšaní Einstein DVT (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 krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95 % IS=0,47-0,95), nominálna hodnota  $p=0,027$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času na priemerné trvanie liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času v skupinách so zámerom liečby na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR 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 % IS: 0,35-1,35).

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

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

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Liečebná dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
Symptomatická rekurentná 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 krvácanie	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Závažné krvácané 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 počas minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita k vopred stanovenému HR 2,0); HR: 0,680 (0,443-1,042),  $p=0,076$  (superiorita)

V skúšaní Einstein PE (pozri tabuľku 6) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p=0,0026$  (test non-inferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 ((95 % IS: 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 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 centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

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

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

Populácia v skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatická rekurentná 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 krvácanie	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 počas minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorita s vopred stanoveným HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Vykonala sa vopred určená spoločná analýza výsledkov skúšaní 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 skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou DVT alebo PE	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatická rekurentná 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 krvácanie	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácaivé 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 počas minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita s vopred stanoveným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

V skúšaní Einstein Extension (pozri tabuľku 8) bol rivaroxabán superiorný voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažných krvácaivých 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 krvácaivé príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo skúšania fázy III Einstein Extension**

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venóznei tromboembólie	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 6 alebo 12 mesiacov N = 602	placebo 6 alebo 12 mesiacov N = 594
Symptomatická rekurentná 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 krvácaivé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácanie	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri tabuľku 9) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiorný vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácaivé 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 zo skúšania fázy III Einstein Choice**

Populácia v skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venóznei tromboembólie		
Dávka liečby	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	kyselina acetylsalicylová 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatická rekurentná 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 %)
Symptomatická rekurentná VTE, MI, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácavé príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nežávažné krvácanie	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná 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)

\*\*  $p < 0,001$  (superiorita) 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 klinického skúšania fázy III programu EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentnú 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, rekurentnej 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 poruchy funkcie obličiek. 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 hodnoty HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95% IS 0,40-1,50), rekurentnej venóznej tromboembólie 0,91 (95% IS 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95% IS 0,24-1,07).

Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

#### 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 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 odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu tromboembolických príhod. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre prevenciu tromboembolických príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **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 stav nalačno/po jedle. Pri dávkach 2,5 mg a 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo  $C_{max}$  rivaroxabánu. Tablety s rivaroxabánom v dávkach 2,5 mg a 10 mg sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach rivaroxabán vykazuje absorpciu limitovanú rozpúšťaním so zníženou biologickou dostupnosťou a zníženú mieru absorpcie so zvyšujúcou sa dávkou. Toto je výraznejšie v stave nalačno ako v stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredného rozsahu s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického zákroku a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %).

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát s obsahom rivaroxabánu uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles  $C_{max}$  v porovnaní s hodnotami pri tabletách. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnej časti hrubého čreva. Preto je potrebné vyhnúť sa tomu, aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, keďže to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a  $C_{max}$ ) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne, vo forme podrvených tabliet rozmiešaných v jablkovom pyré alebo ako suspenzia vo vode podávaná pomocou žalúdočnej sondy, následne s podaním tekutého jedla v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu závislého od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú skôr aplikovať pre nižšie dávky rivaroxabánu.

### Distribúcia

U ľudí je schopnosť väzby 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 metabolickej premene, 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 (proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka, *breast cancer resistance protein*).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h možno klasifikovať ako liečivo s nízkym klírensom. Po intravenóznom podaní dávky 1 mg je eliminačný polčas asi 4,5 hodiny. Po perorálnom podaní je eliminácia limitovaná mierou absorpcie. Eliminácia rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých osôb 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 (do 50 kg alebo nad 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 bielej rasy, afroameričanmi, hispáncami, Japoncami alebo Číňanmi.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou podľa Childa–Pugha ako skupina 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 ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou podľa Childa–Pugha ako skupina 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 FK/FD vzťahu medzi koncentráciou a PT.

Rivaroxabán je kontraindikovaný pacientom s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane pacientov s Childovým-Pughovým skóre 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 osôb 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 výraznejšie. U osôb 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.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má Rivaroxaban G.L. Pharma používať s opatrnosťou (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 (predstavujúcej zhruba maximálnu a minimálnu koncentráciu počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 101 (7-273), respektíve 14 (4-51) µg/l.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými cieľovými ukazovateľmi FD (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  $E_{max}$ . Lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje pre PT lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa hodnoty výrazne odlišovali. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a odchýlky boli okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých osôb. U pacientov bola východisková hodnota faktora Xa a PT ovplyvnená chirurgickým zákrokom 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 nebola v indikácii prevencie VTE stanovená.

## **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, ktoré sa pozorovali v skúšaní 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 a samíc. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácavé komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé škvrny na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnom a postnatalnom skúšaní u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Celulóza, mikrokryštalická

Laktóza, monohydrát

Laurylsíran sodný

Hypromelóza 2910

Kroskarmelóza, sodná soľ

Stearát horečnatý

#### Filmový obal

Hypromelóza 2910

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Priehľadné PVC/PVDC hliníkové blistre v škatuľkách.

Veľkosť balenia: 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

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.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0017/21-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. marca 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2024