

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xerdoxo 15 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Červenkastooranžové až hnedooranžové, okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou „15“ na jednej strane tablety.

Rozmery: priemer približne 6,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

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

Liečba hlbokkej žilovej trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (pulmonary embolism, PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4. pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurencie VTE u detí a dospelých mladších ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou od 30 kg do 50 kg, minimálne po 5 dňoch začiatkovej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých

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

Liečba Xerdoxom má byť dlhodobá za predpokladu, že prínos prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

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

náhrada vynechanej dávky.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia 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 zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zvážiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s 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 so Xerdomom 10 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť podávanie Xerdoxa 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

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1. – 21. deň), pacient má okamžite užiť Xerdoxo, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Xerdoxa 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 Xerdoxo okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne ako predtým. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich

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

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

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

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

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať aspoň 3 mesiace. Liečbu je možné predĺžiť až na

12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí, ktoré by podporovali zníženie dávky po 6 mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xerdoxo

- Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie:
liečba VKA sa má ukončiť a liečba Xerdoxom sa má začať keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) $\leq 3,0$.
- Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie u dospelých a liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov:
liečba VKA sa má ukončiť a liečba Xerdoxom sa má začať keď je INR $\leq 2,5$.

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

Prestavenie z liečby Xerdoxom na antagonistov vitamínu K (VKA)

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

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Xerdoxom 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 Xerdoxo aj VKA sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Xerdoxa. Po vysadení Xerdoxa sa môže vykonať meranie INR spoľahlivo najskôr 24 hodín od poslednej dávky (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti:

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xerdoxo

U dospelých a pediatrických pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Xerdoxom 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 Xerdoxom na parenterálne antikoagulancia

Prerušte liečbu Xerdoxom a prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Xerdoxa.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dospelí

Obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) naznačujú, že sú signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. U

týchto pacientov sa má preto Xerdoxo používať s opatnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa používajú nasledujúce odporúčané dávky:

- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: 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 pre 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.

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

Pediatrická populácia:

- Deti a dospelávajúci s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 – 80 ml/min/1,73 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospelávajúci so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²): Xerdoxo sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Xerdoxo 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).

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

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka stanoví na základe telesnej hmotnosti.

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U pacientov, u ktorých môže byť potrebná kardioverzia, sa liečba Xerdoxom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať. Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba Xerdoxom sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že každý pacient podstupujúci kardioverziu užil Xerdoxo tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

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

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Dospelí

Xerdoxo je na perorálne použitie.

Tablety možno užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Drvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sa môže tableta Xerdoxa tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet Xerdoxa 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite podané jedlo.

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

Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 30 kg až 50 kg

Xerdoxo je na perorálne použitie.

Pacientom treba odporučiť, aby prehltili tabletu s tekutinou. Má sa tiež užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Tablety sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.

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

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

Drvenie tabliet

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa má použiť rivaroxabán, granulát na perorálnu suspenziu. Ak nie je okamžite dostupná perorálna suspenzia a ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabánu, majú sa podať 15 mg alebo 20 mg tablety rozdrvené a rozmiešané vo vode alebo v jablčnom pyré tesne pred použitím a perorálne podať.

Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastričnou alebo gastrickou vyživovacou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin – UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran-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 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 Xerdoxo treba pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu Xerdoxom 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).

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).

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 – 29 ml/min sa má Xerdoxo používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Xerdoxo sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

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

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

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako iné antitrombotiká, užívanie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané poruchy krvácania
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaným komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofágový 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 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 podporovali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba rivaroxabánom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixabán/edoxabán/dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojito pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

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

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

Xerdoxo 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 vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne 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 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 tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg rivaroxabánu.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a má sa zvážiť naliehavosť diagnostického postupu.

Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností rivaroxabánu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabánu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

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

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Xerdoxo 15 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 Xerdoxom 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 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.

Informácia o pomocných látkach

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

v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Xerdoxa 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 závažnou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu k 2,0-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Účinok erytromycínu je aditívny k poruche funkcie obličiek. (pozri časť 4.4).

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} . 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.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu. Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri 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 aj napriek tomu sa môžu vyskytnúť jednotlivci s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

Ak sa rivaroxabán podával súbežne 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 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 používaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

Warfarín

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

Ak sa počas obdobia prestavovania liečby požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia 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.

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách

preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálnej reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je Xerdoxo kontraindikované 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 na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xerdoxo 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 účinkov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne vplyvy 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 pilotných 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 dospelých a pediatrických pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v štúdiách fázy III

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 VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)	6 790	1. – 21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg Po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov

Prevenčia 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
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

* pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

** zo štúdie VOYAGER PAD

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (tabuľka 2) (pozri časť 4.4 a tiež nižšie „Popis vybraných nežiaducich účinkov“). Najčastejšie hlásenými krvácami boli epistaxa (4,5 %) a krvácanie do gastrointestinálneho traktu (3,8 %).

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

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

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

*** aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí

[#] zo štúdie VOYAGER PAD

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

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

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

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Všetky hlásené nežiaduce reakcie 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		anafylaktická reakcia, 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				
krvácania z nosa, hemoptýza			eozinofilná pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácania 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 fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane		

		hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých 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/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
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 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 aterosklerotických 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 fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, z ďasien, do tráviaceho traktu, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri v časti 4.4 „Riziko hemorágie“). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo dlhšie. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angína pectoris. Z dôvodu hypoperfúzie boli pre rivaroxabán hlásené známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulantami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE

Hodnotenie bezpečnosti u detí a dospelých sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z dvoch otvorených, aktívne kontrolovaných štúdií fázy II a jednej otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdie fázy III u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti boli vo všeobecnosti podobné medzi rivaroxabánom a komparátorom v rôznych pediatrických vekových skupinách. Celkovo bol profil bezpečnosti u 412 detí a dospelých liečených rivaroxabánom podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých populácie a konzistentný v rámci všetkých vekových podskupín, aj keď je toto hodnotenie obmedzené malým počtom pacientov.

U pediatrických pacientov sa bolesť hlavy (veľmi časté, 16,7 %), horúčka (veľmi časté, 11,7 %), epistaxa (veľmi časté, 11,2 %), vracanie (veľmi časté, 10,7 %), tachykardia (časté, 1,5 %), zvýšený bilirubín (časté, 1,5 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (menej časté, 0,7 %) hlásili častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s populáciou dospelých sa menoragia pozorovala u 6,6 % (časté) dospelých žien po prvej menštruácii. Trombocytopenia pozorovaná zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospelých populácie bola v pediatrických klinických štúdiách častá (4,6 %). Nežiaduce liekové reakcie u pediatrických pacientov boli najmä mierne až stredne závažné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

však k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa supratherapeutických dávok u detí. Dostupné je špecifické antidotum (andexanet alfa) antagonizujúce farmakodynamický účinok rivaroxabánu u dospelých, ktoré však nie je stanovené u detí (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 krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín. Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné produkty (erytrocytárnej 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 dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexámovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktorým je podávaný rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika dezmpresínu 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 koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98) ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagensia 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 užívajú rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu rekurencie 5/95 percentilov

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

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

V klinickej farmakologickej štúdií 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 Neoplastinu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombinu 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. 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, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení

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

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

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán noninferioritu pre primárny kompozitný koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii

pacientov podľa protokolu sa počas liečby, cievná mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % IS, 0,66 – 0,96, $p < 0,001$ pre noninferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT, primárne príhody sa vyskytli u 269 pacientov na rivaroxabáne (2,12 % za rok) a u 306 na warfaríne (2,42 % za rok) (HR 0,88, 95 % IS, 0,74 – 1,03, $P < 0,001$ pre noninferioritu, $P = 0,117$ pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v tabuľke 4. U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0 – 3,0) v priemere 55 % času (medián, 58 %; medzikvartilové rozpätie, 43 – 71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ($P = 0,74$ na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredu, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95 % IS, 0,49 – 1,12). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky relevantné udalosti krvácania) boli podobné pre obe liečené skupiny (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ROCKET AF fázy III

Sledovaná populácia	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	HR (95 % IS) p-hodnota, test superiority
	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Cievná mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cievná mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cievná mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Cievná mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III

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

a) populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

* nominálne významnejšie

Okrem klinickej štúdie fázy III ROCKET AF bola uskutočnená prospektívna, jednoramenná, postregistračná, neintervenčná, otvorená kohortová klinická štúdia (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 704 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V štúdiu XANTUS bolo priemerné CHADS₂ skóre 1,9 a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickej štúdiu ROCKET AF. Výskyt závažného krvácania bol 2,1 na 100 pacientorokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené 0,2 na 100 pacientorokov a intrakraniálne krvácanie 0,4 na 100 pacientorokov. Cievna mozgová príhoda alebo systémovej embolizácia mimo CNS boli hlásené 0,8 na 100 pacientorokov. Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

V postregistračnej, neintervenčnej štúdiu, u viac ako 162 000 pacientov zo štyroch krajín, bol rivaroxabán predpísaný na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody bol

0,70 (95 % IS 0,44 – 1,13) udalostí na 100 pacientorokov. Spomedzi krvácania, vedúceho k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,43 (95 % IS 0,31 – 0,59) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 1,04 (95 % IS 0,65 – 1,66) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,41 (95 % IS 0,31 – 0,53) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,40 (95 % IS 0,25 – 0,65) udalostí na 100 pacientorokov.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

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

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

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

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

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa, klinicky významné krvácané príhody, nastal u 109 subjektov (15,7 %) v skupine 1, u 117 subjektov (16,6 %) v skupine 2 a u 167 subjektov (24,0 %) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47 – 0,76, p < 0,001 a HR 0,63, 95% IS, 0,50 – 0,80, p < 0,001). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, KV úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody) nastal u 41 subjektov (5,9 %) v skupine 1, 36 subjektov (5,1 %) v skupine 2 a 36 subjektov (5,2 %) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácaných príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu.

Hlavným cieľom klinickej štúdie PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

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 štúdiách fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE štúdií.

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 začiatočnú 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 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 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 mortalita zo 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 štúdií Einstein (pozri tabuľku 6) 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 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 skupine enoxaparín/VKA 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 % 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 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

Sledovaná populácia	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 krvácané príhody	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 minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

V štúdií Einstein PE (pozri tabuľku 7) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p = 0,0026$ (test noninferiority); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými 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 skupine enoxaparín/VKA 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 príhod krvácania) 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 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 % IS: 0,308 – 0,789).

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

Sledovaná populácia	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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné príhody krvácania	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné príhody krvácania	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)

Vykonal sa vopred určená spoločná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločnej analýzy Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Sledovaná populácia	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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné príhody krvácania	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné príhody krvácania	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 % IS: 0,614 – 0,967), nominálna hodnota $p = 0,0244$).

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

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

Sledovaná populácia	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán^{a)}	placebo

	6 alebo 12 mesiacov N = 602	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/smrť, 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 10) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiórne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné príhody krvácania) bol podobný u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

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

Sledovaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný VTE, IM, cievná mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné príhody krvácania	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné príhody krvácania	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 (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 klinickej štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová klinická 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 % IS 0,40 – 1,50), rekurentnom VTE 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.

V postregistračnej, 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 % IS 0,40 – 0,97) udalostí na 100 pacientorokov v Spojenom kráľovstve do 2,30 (95 % IS 2,11 – 2,51) udalostí na 100 pacientorokov v Nemecku. Spomedzi krvácania, vedúceho k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,31 (95 % IS 0,23 – 0,42) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 0,89 (95 % IS 0,67 – 1,17) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,44 (95 % IS 0,26 – 0,74) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,41 (95 % IS 0,31 – 0,54) udalostí na 100 pacientorokov.

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov

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

Štúdia fázy III EINSTEIN Junior bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 500 pediatrických pacientov (vo veku od narodenia do < 18 rokov) s potvrdeným akútnym VTE.

276 detí bolo vo veku 12 až < 18 rokov, 101 detí vo veku 6 až < 12 rokov, 69 detí vo veku 2 až < 6 rokov a 54 detí vo veku < 2 roky.

Index VTE bol klasifikovaný buď ako VTE súvisiaci s centrálnym venóznym katétrom (CVC-VTE; 90/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 37/165 pacientov v skupine s komparátorom), trombóza mozgových žíl a splavov (CVST; 74/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 43/165 pacientov v skupine s komparátorom) a všetky ostatné vrátane DVT a PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 85/165 pacientov v skupine s komparátorom). Najčastejšia forma indexu trombózy u detí vo veku 12 až < 18 rokov bol ne-CVC-VTE u 211 (76,4 %), u detí vo veku 6 až < 12 rokov a vo veku 2 až < 6 rokov to bola CVST u 48 (47,5 %) a 35 (50,7 %), v uvedenom poradí a u detí vo veku < 2 roky to bol CVC-VTE u 37 (68,5 %). V skupine s rivaroxabánom neboli žiadne deti < 6 mesiacov s CVST. 22 pacientov s CVST malo infekciu CNS (13 pacientov v skupine s rivaroxabánom a 9 pacientov v skupine s komparátorom).

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

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

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

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

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavnej časti skúmanej liečby

Príhoda	rivaroxabán N = 335*	komparátor N = 165*
rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % IS 1,2 % – 6,6 %)
kompozit: symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % IS 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % IS 1,6 % – 7,6 %)
kompozit: symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	21 (6,3 %, 95 % IS 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % IS 7,3 % – 17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % IS 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % IS 19,8 % – 33,0 %)
kompozit: symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % IS 2,0 % – 8,4 %)
fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % IS 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % IS 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = celková analýza (z angl. full analysis set), všetky deti, ktoré boli randomizované

Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavnej časti skúmanej liečby

	rivaroxabán N = 329*	komparátor N = 162*
kompozit: závažné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95 % IS 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % IS 0,5 % – 5,3 %)
závažné krvácanie	0 (0,0 %, 95 % IS 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % IS 0,2 % – 4,3 %)
akékoľvek krvácanie spojené s liečbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* SAF = analýza bezpečnosti (z angl. safety analysis set), všetky deti, ktoré boli randomizované a dostali aspoň 1 dávku skúmaného liečiva

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

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej 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 po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka klinickej štúdie bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci rivaroxabán vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich v prevencii tromboembolických príhod (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

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

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

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

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

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu, aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne, ako podrvené 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.

Pediatrická populácia

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

Rivaroxabán 15 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

U dospelých 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.

Pediatrická populácia

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

Biotransformácia a eliminácia

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

Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

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

Pediatrická populácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

U detí sa rivaroxabán dávkuje na základe telesnej hmotnosti. Exploračná analýza neodhalila významný vplyv podvýživy alebo obezity na expozičiu rivaroxabánu u detí.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabánu sa u dospelých nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami alebo Číňanmi.

Exploračná analýza neodhalila významné medzietnické rozdiely v expozičii rivaroxabánu medzi japonskými, čínskymi alebo ázijskými deťmi mimo Japonska a Číny oproti príslušnej celkovej pediatrickej populácii.

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov-Pughov 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 závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov-Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

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

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

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, u dospelých korelovala zvýšená expozícia rivaroxabánu so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) a závažnou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min.

V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 – 29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

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

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

Časové intervaly								
jedenkrát denne	N	12 – < 18 rokov	N	6 – < 12 rokov				
2,5 – 4 h po podaní	171	241,5 (105 – 484)	24	229,7 (91,5 – 777)				
20 – 24 h po podaní	151	20,6 (5,69 – 66,5)	24	15,9 (3,42 – 45,5)				
dvakrát denne	N	6 – < 12 rokov	N	2 – < 6 rokov	N	0,5 – < 2 roky		
2,5 – 4 h po podaní	36	145,4 (46,0 – 343)	38	171,8 (70,7 – 438)	2	n. c.		
10 – 16 h po podaní	33	26,0 (7,99 – 94,9)	37	22,2 (0,25 – 127)	3	10,7 (n. c. – n. c.)		
trikrát denne	N	2 – < 6 rokov	N	narodenie – < 2 roky	N	0,5 – < 2 roky	N	narodenie – < 0,5 roka
0,5 – 3 h po podaní	5	164,7 (108 – 283)	25	111,2 (22,9 – 320)	13	114,3 (22,9 – 346)	12	108,0 (19,2 – 320)
7 – 8 h po podaní	3	33,2 (18,7 – 99,7)	23	18,7 (10,1 – 36,5)	12	21,4 (10,5 – 65,6)	11	16,1 (1,03 – 33,6)

n. c. = nekalkulované

hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu

(LLOQ = 0,5 µg/l)

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 mg – 30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensí na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné 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 cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstien stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podaní 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 samic. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácavé komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryofetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé bodky na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnej a postnatalnej štúdiu u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

Rivaroxabán sa skúmal u mladých potkanov počas 3 mesiacov podávania, začínajúc 4. dňom po narodení a vykazoval od dávky nezávislé zvýšenie periinsulárneho krvácania. Nepozoroval sa žiadny dôkaz orgánovo špecifickej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
celulóza, mikrokryštalická
makrogol
poloxamér
laurylsíran sodný
kroskarmelóza, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearyl-fumarát sodný

Filmotvorný obal

hypromelóza

makrogol

oxid titaničitý (E171)

oxid železitý, žltý (E172)

oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/PVC priehľadná formujúca fólia//Alu fólia): 10, 15, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (PVC/PVDC/PVC priehľadná formujúca fólia//Alu fólia): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Blister (PVC/PVDC/PVC priehľadná formujúca fólia//Alu fólia), kalendárne balenie: 14, 28, 42, 56, 98 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Pohotovostná karta pacienta je zahrnutá v každom balení lieku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku.

Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii, a tým k zníženej expozícii liečivu. Po podaní 15 mg alebo 20 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 16/0100/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).