

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XABOPLAX 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetločervené, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm, na jednej strane s označením "10" a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť rivaroxabán okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne ako predtým.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia recidívy DVT a PE

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

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

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

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

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

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

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

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na rivaroxabán

U pacientov liečených na DVT, PE a na prevenciu recidívy, sa má liečba VKA ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať, keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, INR) $\leq 2,5$. U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na rivaroxabán, sa hodnoty INR po užití rivaroxabánu nepravdivo zvýšia. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel využívať (pozri časť 4.5).

Prestavenie z rivaroxabánu na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA)

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

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby rivaroxabánom na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do INR $\geq 2,0$. Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA sprevádzané meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú rivaroxabán aj VKA sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale bezprostredne pred nasledujúcou dávkou rivaroxabánu. Po vysadení

rivaroxabánu možno meranie INR spoľahlivo vykonať najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na rivaroxabán

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

Prestavenie z rivaroxabánu na parenterálne antikoagulancia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

- Na prevenciu VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu recidívy DVT a PE nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek: pacienti sa majú liečiť dávkou 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko recidívy DVT a PE. Odporúčanie pre použitie dávky 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

Porucha funkcie pečene

Rivaroxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 10 mg tabliet u detí vo veku 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa rivaroxabán 10 mg neodporúča užívať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxabán je na perorálne použitie.

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

Drvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sa môže tableta rivaroxabánu tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaniach 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. Títo pacienti musia byť starostlivo sledovaní pre znaky a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). U pacientov liečených rivaroxabánom z dôvodu prevencie VTE po elektívnom chirurgickom zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu to možno vykonať pravidelným lekárske vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

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

Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

Pacienti s rakovinou

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

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

Chirurgický zákrok pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

Rivaroxabán sa neodporúča ako alternatíva nefrakcionovaného heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu embolectómiu, 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 môže zvýšiť pooperačné zavedenie epidurálnych katétrov alebo súbežné použitie liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolýxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (epidurálna/spinálna/) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabánu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín.

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

Odporúčania na dávkovanie pred a po invazívnom a chirurgickom zákroku okrem elektívneho chirurgického zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, rivaroxabán 10 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred zákrokom a na základe klinického posúdenia lekára.

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

Starší pacienti

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

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s užívaním rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri

časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má rivaroxabán vysadiť.

Informácie o pomocných látkach

XABOPLAX 10 mg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

U liečiv, ktoré silne inhibujú iba jednu z eliminačných dráh rivaroxabánu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v menšom rozsahu. Napríklad klaritromycín (500 mg dvakrát denne), ktorý sa považuje za silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu c_{max} . Táto interakcia s klaritromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulancia

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

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

NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

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

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibitor protónovej pumpy), klinicky

významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izofomy CYP ako CYP3A4. S jedlom sa nepozorovali klinicky významné interakcie (pozri časť 4.2).

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálu reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je rivaroxabán kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

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

Celkom 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy III a 488 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a v dvoch štúdiách fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní

Liečba DVT, PE a prevencia recidívy	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 recidív 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
Prevenencia cievej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (<i>acute coronary syndrome</i> , ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp. v hornej čati dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg podávané spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg podávané spolu s ASA	42 mesiacov

* Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

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

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

Indikácia	Akokoľvek krvácanie	Anémia
Prevenencia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenencia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1% pacientov
Liečba a prevencia recidívy DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov

recidívy VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby		
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

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

*** Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.

[#] Zo štúdie VOYAGER PAD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopénia			
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický		anafylaktická reakcia, vrátane anafylaktického šoku	

	edém			
Poruchy nervového systému				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia			
Poruchy ciev				
hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácanie z nosa, hemoptýza			eozinofilová 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 žľových ciest				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasťou 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) ^A				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 nevoľnosti)	lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A ,			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a krvácania z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		cievne pseudoaneurizmy ^C		

A: pozorované pri prevencii venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového a kolenného kĺbu

B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii recidív ako veľmi časté u žien <55 rokov

C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)

* Vo vybraných štúdiách fázy III sa použil vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Po analýze týchto štúdií sa výskyt nežiaducich reakcií nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Znaky, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri Manažment krvácania v časti 4.9). V klinických skúšaní sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, z ďasien, do tráviaceho traktu, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia.

A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou

ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4 Riziko hemorágie). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo dlhšie. Krvácaivé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa pozorovali ako následok anémia, príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po rivaroxabáne hlásili známe sekundárne závažné krvácaivé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zväziť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

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

Manažment krvácania

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

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

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u osôb užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenty budú poskytovať odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a overený len na kumaríny a nemožno ho použiť pre žiadne iné antikoagulancia. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický zákrok, 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (výhodiskové hodnoty pred chirurgickým zákrokom 12 až 15 s) 2–4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku).

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu v prevencii VTE, t.j. proximálnej a distálnej hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcneho embolizmu (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický zákrok na dolných končatinách. Viac ako 9 500 pacientov (7 050 s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo v kontrolovaných randomizovaných dvojito zaslepených klinických skúšaniach vo fáze III programu RECORD.

Porovnávalo sa podanie rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne (od), ktoré nezačalo skôr ako 6 hodín po operácii, so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne, so začiatočným podaním 12 hodín pred operáciou. Vo všetkých troch skúšaniach vo fáze III (pozri tabuľka 4) rivaroxabán signifikantne znižoval celkový počet VTE (akákoľvek venograficky detekovaná alebo symptomatická DVT, nefatálny PE a úmrtie) a závažného VTE (proximálna DVT, nefatálny PE a úmrtie súvisiace s VTE), vopred špecifikovaných primárnych a významných sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Okrem toho, vo všetkých troch skúšaniach bola miera symptomatického VTE (symptomatická DVT, nefatálny PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom.

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populácia v skúšaní	4 541 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu			2 509 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu			2 531 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu kolenného kĺbu		
Terapeutická dávka a dĺžka liečby po chirurgickom zákroku	rivaroxabán 10 mg 1xdenne 35±4 dni	enoxaparín 40 mg 1xdenne 35±4 dni	p	rivaroxabán 10 mg 1xdenne 35±4 dni	enoxaparín 40 mg 1xdenne 12±2 dni	p	rivaroxabán 10 mg 1xdenne 12±2 dni	enoxaparín 40 mg 1xdenne 12±2 dni	p
Celkový VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Veľký VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Symptomatický VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Rozsiahle krvácania	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnilo aj otvorené, neintervenčné, klinické skúšanie (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický zákrok na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprolýxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n = 8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so štandardnou liečbou (n = 8 635; HR 0,63, 95 % IS 0,43-0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29 pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10, 95 % IS 0,67-1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pivotného randomizovaného klinického skúšania.

Liečba DVT, PE a prevencia recidívy DVT a PE

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

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

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

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

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE na liečbu PE a na prevenciu recidívy 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 skúšaníach Einstein DVT a Einstein PE porovnávajúcí liečebný režim pozostával z enoxaparínu, ktorý sa podával minimálne 5 dní v kombinácii s liečbou antagonistom vitamínu K, pokiaľ sa nedosiahlo terapeutické rozmedzie PT/INR ($\geq 2,0$). Liečba pokračovala antagonistom vitamínu K, ktorého dávka sa upravila tak, aby sa udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

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

až 12 mesiacov liečby VTE v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

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

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

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

V DVT skúšaní Einstein (pozri Tabuľku 5) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test noninferiority); pomer rizík (Hazard Ratio – HR): 0,680 (0,443 až 1,042), $p=0,076$ (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými 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 enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom recidivujúcej VTE ($P=0,932$ na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

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

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

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
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 recidivujúci VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivujúca PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivujúca DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné	139	138

krvácavé príhody	(8,1 %)	(8,1 %)
Závažné krvácavé príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

V skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p=0,0026$ (test noninferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácavými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 ((95 % IS: 0,633-1,139), nominálna hodnota $p=0,275$).

Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času v skupinách so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom recidivujúcej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa 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 krvácavých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácavé 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 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III

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

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežnou a následnou liečbou 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 skúšaní Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 7).

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

Populácia v skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou 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 recidivujúci VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatická recidivujúca PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatická recidivujúca DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácané príhody	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

^{b)} Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežnou a následnou liečbou 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 spolu so závažnými krvácanými príhodami) súhrnnej analýzy sa hlásil s HR 0,771 ((95 % IS: 0,614 - 0,967), nominálna hodnota $p=0,0244$).

V skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 8) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažných krvácaných príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

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

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii recidívy venózneho tromboembolizmu	
Dávky a dĺžka liečby	Rivaroxabán^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický recidivujúci	8	42

VTE*	(1,3%)	(7,1%)
Symptomatická recidivujúca PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatická recidivujúca DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,7%)	0
Závažné alebo klinicky významné nežávažné 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 skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiórny vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

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

Populácia v skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii recidívy 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 recidivujúci VTE*	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Symptomatická recidivujúca PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Symptomatická recidivujúca DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Symptomatický recidivujúci VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Závažné krvácavé príhody	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicky významné nežávažné krvácavé príhody	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)

Symptomatický recidivujúci VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)
--	---------------------------	----------------------------	--------------

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

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

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich recidivujúci VTE, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, recidivujúceho 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), recidivujúcom 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 post-registračnej, neintervenčnej štúdií, 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. U krvácania, ktoré viedlo 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.

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 príhod (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu príhod u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické príhody sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cieвне mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne príhody. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo c_{max} rivaroxabánu. Rivaroxabán 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až po asi 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno než v stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického zákroku a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %).

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

Biologická dostupnosť (AUC a c_{max}) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne vo forme rozdrvených tabliet rozmiešaných v jablčnom pyré alebo ako suspenzia vo vode a podávaná pomocou žalúdočnej sondy, následne s podaním tekutej stravy sa porovnávala s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú pravdepodobne aplikovať aj pre nižšie dávky rivaroxabánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolyza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* rivaroxabán je substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka - *breast cancer resistance protein*).

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

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

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 ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT. Rivaroxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať opatrne (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 10 mg jedenkrát denne, v čase 2-4 hod. a približne 24 hod. po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 101 (7-273) µg/l, respektíve 14 (4-51) µg/l.

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli v indikácii VTE stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Laurylsíran sodný

Laktóza

Poloxamér

Celulóza, mikrokryštalická (E460)

Kroskarmelóza, sodná soľ

Stearát horečnatý (E470b)

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

Filmový obal

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečivu. Po podaní 10 mg tablety nie je potrebné okamžité podanie enterálnej výživy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0018/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024