

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Xiltess 2,5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Okrúhla bikonvexná svetloružová tableta s označením E841 na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s priemerom približne 8,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Xiltess 2,5 mg filmom obalené tablety sú pri súbežnom podaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom indikované na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Xiltess 2,5 mg filmom obalené tablety sú pri súbežnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikované na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne.

##### - ACS

Pacienti užívajúci Xiltess 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75 – 100 mg ASA alebo dennú dávku 75 – 100 mg ASA a k tomu ešte 75 mg klopidogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu.

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

Liečba rivaroxabánom má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane procedúr revaskularizácie); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

- CAD/PAD

Pacienti užívajúci Xiltess 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75 – 100 mg ASA.

U pacientov po úspešnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahŕňajúcej hybridné procedúry) z dôvodu symptomatického PAD, sa liečba nemá začínať, pokiaľ sa nedosiahne hemostáza (pozri časť 5.1).

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

- ACS, CAD/PAD

*Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou*

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

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

- s nedávno prekonaným ACS v kombinácii s ASA a klopidogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a
- po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD v kombinácii s ASA a v prípade potreby krátkodobé užívanie klopidogrelu (pozri časti 4.4 a 5.1).

*Vynechaná dávka*

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

*Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xiltess*

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

*Prestavenie z liečby Xiltessom na antagonistov vitamínu K (VKA)*

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

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Xiltessom 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 testovaním INR. Počas obdobia keď pacienti užívajú Xiltess aj VKA sa INR nemá testovať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Xiltessu. Po ukončení liečby Xiltessom sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

*Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xiltess*

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

*Prestavenie z liečby Xiltessom na parenterálne antikoagulancia*

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

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

#### Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xiltess 2,5 mg tablety neodporúčajú používať u detí do 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Xiltess 2,5 mg filmom obalené tablety možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Drvenie tabliet*

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

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

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

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

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

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

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

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

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

U pacientov s CAD/PAD vo vysokom riziku ischemických príhod sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii so samotnou ASA.

U pacientov po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne, skúmali v kombinácii s antiagreganciom ASA samostatne alebo ASA a krátkodobé podávanie klopidogrelu. Ak sa vyžaduje, má byť duálna antiagregačná liečba klopidogrelom krátkodobá. Je potrebné vyhnúť sa dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

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

##### Riziko hemorágie

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

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom pridaným k samostatnej alebo duálnej antiagregačnej liečbe, sa v klinických skúšaní častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania.

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

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania. Hoci liečba rivaroxabánom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabánu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže byť podkladom pre klinické rozhodnutie, napr. pri predávkovaní a neodkladnej operácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

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

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

U pacientov so stredne 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 Xiltess používať s opatrnosťou.

### Interakcie s inými liekmi

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

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časti 4.5 a 5.1). Pacienti liečení Xiltessom a antiagreganciami majú dostávať súbežnú liečbu NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania.

### Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

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

- $\geq 75$  rokov, ak sa podáva spolu so samotnou ASA alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom. Pomer prínosu a rizika liečby sa má pravidelne individuálne vyhodnocovať.
- s nižšou telesnou hmotnosťou (< 60 kg), ak sa podáva spolu so samotnou ASA alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom.
- pacienti s CAD so závažným symptomatickým srdcovým zlyhávaním. Údaje zo štúdie naznačujú, že takíto pacienti môžu mať menší úžitok z liečby rivaroxabánom (pozri časť 5.1).

### Pacienti s rakovinou

U pacientov s malígnym ochorením môže byť súbežne 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 neskúmali.

Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by preukázali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xiltessom neodporúča.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

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

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

##### Pacienti s ACS

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

##### Pacienti s CAD/PAD

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

Pacienti po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD po prekonanej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu je potrebné vyhnúť sa liečbe Xiltessom 2,5 mg.

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologických funkcií, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním rivaroxabánu 2,5 mg a antiagregancií. Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii výrobcu o predpisovaní lieku.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe.

#### Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, liečba Xiltessom 2,5 mg sa má ukončiť, ak je to možné, minimálne 12 hodín pred zákrokom a na základe klinického posúdenia lekára. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, inhibítory agregácie trombocytov sa majú prestať užívať podľa pokynov v informáciách o danom lieku.

Ak zákrok nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xiltessom, 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 časti 5.1 a 5.2).

### Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba rivaroxabánom ukončiť.

### Informácie o pomocných látkach

Xiltess obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo 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 použitie Xiltessu neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítory proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$ . Interakcia s flukonazolom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. (Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek pozri časť 4.4).

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

### Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu. Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

### NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

### SSRI/SNRI

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

### Warfarín

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

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

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

### Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo ku približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť 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 CYP3A4. Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (pozri časť 4.2).

#### Laboratórne parametre

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neboli u gravidných žien stanovené. 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 Xiltess kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

Pacienti pociťujúci tieto nežiaduce reakcie nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

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

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

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

| Indikácia  | Počet pacientov* | Celková denná dávka  | Maximálna dĺžka liečby |
|--|------------------|--|------------------------|
| Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu | 6 097            | 10 mg  | 39 dní                 |
| Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením  | 3 997            | 10 mg  | 39 dní                 |
| Liečba a prevencia rekurencie hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)  | 6 790            | 1. – 21. deň: 30 mg<br>22. deň a nasledujúce: 20 mg<br>Po najmenej 6 mesiacoch:<br>10 mg alebo 20 mg | 21 mesiacov            |
| Liečba VTE a prevencia rekurencie  | 329              | Dávka upravená podľa   | 12 mesiacov            |

|  |         |   |             |
|--|---------|---|-------------|
| VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby |         | telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne |             |
| Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení                 | 7 750   | 20 mg   | 41 mesiacov |
| Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS  | 10 225  | 5 mg alebo 10 mg resp., súbežne užívaných s ASA alebo s ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom                                    | 31 mesiacov |
| Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD   | 18 244  | 5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne   | 47 mesiacov |
|  | 3 256** | 5 mg spolu s ASA  | 42 mesiacov |

\* Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

\*\* Zo štúdie VOYAGER PAD

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

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

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

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

\*\* V štúdií 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 klinických 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 |
|---|---|-----------|---|---------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>  |   |           |   |         |
| Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)   | Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) <sup>A</sup> , trombocytopenia |           |   |         |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>   |   |           |   |         |
|   | Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém              |           | Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku |         |
| <b>Poruchy nervového systému</b>  |   |           |   |         |
| Závrat, bolesť hlavy  | Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa                                    |           |   |         |
| <b>Poruchy oka</b>  |   |           |   |         |
| Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)  |   |           |   |         |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>  |   |           |   |         |
|   | Tachykardia   |           |   |         |
| <b>Poruchy ciev</b>   |   |           |   |         |
| Hypotenzia, hematóm   |   |           |   |         |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>  |   |           |   |         |
| Krvácanie z nosa, hemoptýza   |   |           | Eozinofilová pneumónia                              |         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>  |   |           |   |         |
| Krvácania z d'asien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť | Sucho v ústach  |           |   |         |

|  |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
| brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>   |   |   |  |   |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>  |   |   |  |   |
| Zvýšené transaminázy   | Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup> | Žltacka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súbežným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia) |  |   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>   |   |   |  |   |
| Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie   | Žihľavka  |   | Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm |   |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>  |   |   |  |   |
| Bolesť v končatinách <sup>A</sup>  | Hemartróza  | Svalová hemorágia   |  | Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní   |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>   |   |   |  |   |
| Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie <sup>B</sup> ), 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 |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>  |   |   |  |   |
| Horúčka <sup>A</sup> , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)  | Pocit choroby (vrátane nevoľnosti)  | Lokalizovaný edém <sup>A</sup>  |  |   |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>  |   |   |  |   |
|  | Zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup>                                 |   |  |   |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>  |   |   |  |   |

|  |  |                                     |  |  |
|--|--|-------------------------------------|--|--|
| Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany <sup>A</sup> |  | Cievne pseudoaneurizmy <sup>C</sup> |  |  |
|--|--|-------------------------------------|--|--|

- <sup>A</sup>: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového a kolenného kĺbu
- <sup>B</sup>: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien < 55 rokov
- <sup>C</sup>: 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“). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaní častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené.

Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris. Po rivaroxabáne sa hlásili známe sekundárne komplikácie po závažnom krvácaní, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

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

#### Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti

a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné prípravky (erytrocytové masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentraciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenty budú poskytovať odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a validovaný len na kumaríny a nemožno ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium.

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

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky; 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 možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosťACS

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

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

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

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

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

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

| Sledovaná populácia                                      | Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom <sup>a)</sup>   |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Dávka pri liečbe   | Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne,<br>n = 5 114<br>n (%)<br>Pomer rizík (HR) (95 % CI) p-hodnota <sup>b)</sup> | Placebo<br>n = 5 113<br>n (%) |
| Kardiovaskulárna smrť, MI alebo cievna mozgová príhoda   | 313 (6,1 %)<br>0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*  | 376 (7,4 %)                   |
| Smrť zo všetkých príčin, MI alebo cievna mozgová príhoda | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*  | 386 (7,5 %)                   |

|                         |  |             |
|-------------------------|--|-------------|
| Kardiovaskulárna smrť   | 94 (1,8 %)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**  | 143 (2,8 %) |
| Smrť zo všetkých príčin | 103 (2,0 %)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0 %) |
| Infarkt myokardu (MI)   | 205 (4,0 %)<br>0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270   | 229 (4,5 %) |
| Cievna mozgová príhoda  | 46 (0,9 %)<br>1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562    | 41 (0,8 %)  |
| Trombóza stentu         | 61 (1,2 %)<br>0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**  | 87 (1,7 %)  |

- a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)  
b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota  
\* štatisticky superior (lepšie)  
\*\* nominálne významné

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

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

- a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)  
b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota  
\*\* nominálne významné

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

| Sledovaná populácia                                    | Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom <sup>a)</sup>                                   |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Dávka pri liečbe                                       | Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne,<br>n = 5 115<br>n (%)<br>HR (95 % CI) p-hodnota <sup>b)</sup> | Placebo<br>n = 5 125<br>n (%) |
| Závažné krvácavé príhody podľa TIMI nesúvisiace s CABG | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*   | 19 (0,4 %)                    |
| Fatálne krvácavé príhody                               | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450   | 9 (0,2 %)                     |



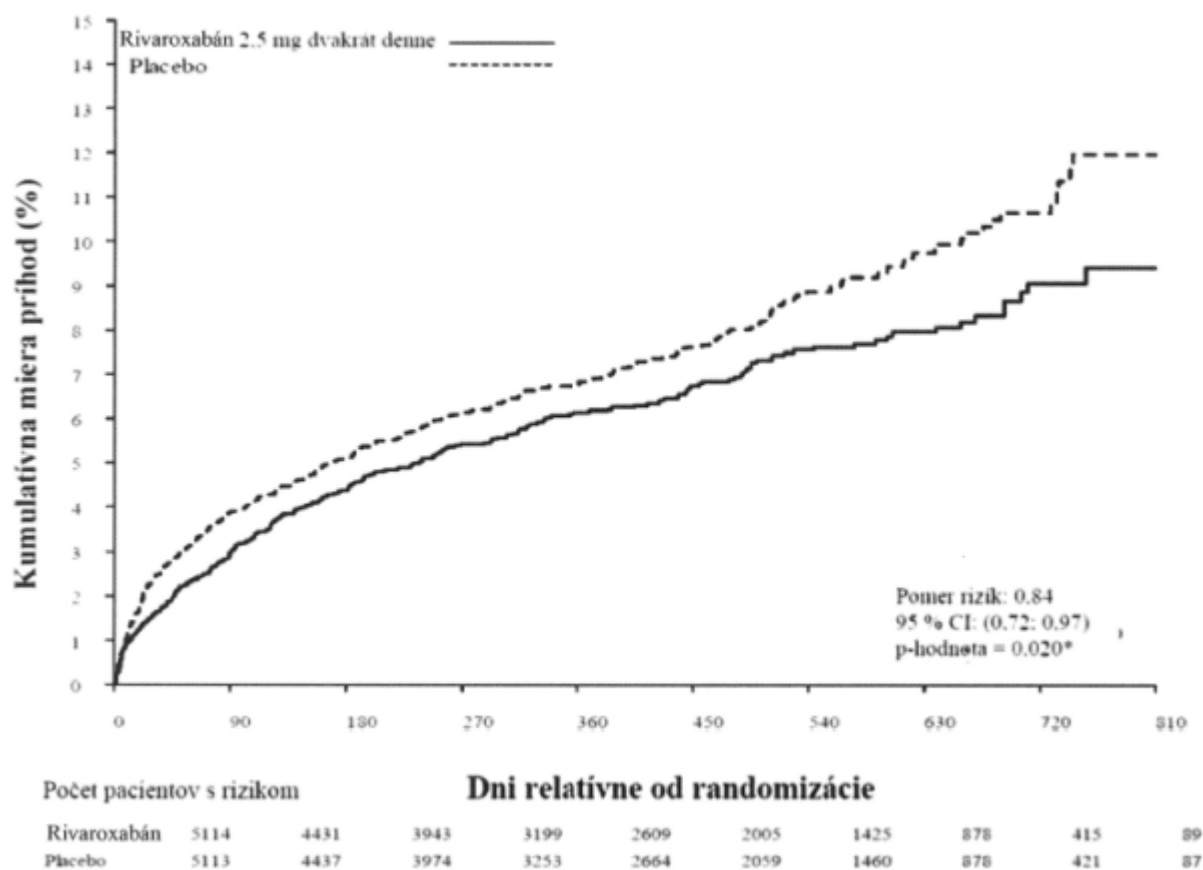
|   |   |           |
|---|---|-----------|
| Symptomatická intrakraniálna hemorágia                          | 14 (0,3 %)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými látkami | 3 (0,1 %)                                 | 3 (0,1 %) |
| Chirurgická intervencia počas krvácania                         | 7 (0,1 %)                                 | 9 (0,2 %) |
| Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín | 19 (0,4 %)                                | 6 (0,1 %) |

a) liečená populácia pre hodnotenie bezpečnosti

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

\*\* štatisticky významné

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



### CAD/PAD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III**

| Skúmaná populácia                   | Pacienti s CAD/PAD <sup>a)</sup>                                 |        |                            |        |                  |                         |
|-------------------------------------|--|--------|----------------------------|--------|------------------|-------------------------|
|                                     | Rivaroxabán 2,5 mg BID v kombinácii s ASA 100 mg OD<br>n = 9 152 |        | ASA 100 mg OD<br>n = 9 126 |        |                  |                         |
| Dávkovanie liečby                   | Pacienti s príhodami   | KM %   | Pacienti s príhodami       | KM %   | HR (95 % CI)     | p-hodnota <sup>b)</sup> |
| Cievna mozgová príhoda, MI alebo CV | 379 (4,1 %)  | 5,20 % | 496 (5,4 %)                | 7,17 % | 0,76 (0,66;0,86) | p = 0,00004*            |

|                             |             |        |             |        |                     |             |
|-----------------------------|-------------|--------|-------------|--------|---------------------|-------------|
| úmrtie                      |             |        |             |        |                     |             |
| - cievna mozgová príhoda    | 83 (0,9 %)  | 1,17 % | 142 (1,6 %) | 2,23 % | 0,58<br>(0,44;0,76) | p = 0,00006 |
| - MI                        | 178 (1,9 %) | 2,46 % | 205 (2,2 %) | 2,94 % | 0,86<br>(0,70;1,05) | p = 0,14458 |
| - CV úmrtie                 | 160 (1,7 %) | 2,19 % | 203 (2,2 %) | 2,88 % | 0,78<br>(0,64;0,96) | p = 0,02053 |
| Celková mortalita           | 313 (3,4 %) | 4,50 % | 378 (4,1 %) | 5,57 % | 0,82<br>(0,71;0,96) |             |
| Akútna končatinová ischémia | 22 (0,2 %)  | 0,27 % | 40 (0,4 %)  | 0,60 % | 0,55<br>(0,32;0,92) |             |

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

\* Zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

BID: dvakrát denne; CI: interval spoľahlivosti; KM %: Kaplanov-Meierov odhad kumulatívneho rizika výskytu vypočítaného po 900 dňoch; CV: kardiovaskulárne; MI: infarkt myokardu, OD: raz denne.

**Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III**

| Skúmaná populácia  | Pacienti s CAD/PAD <sup>a)</sup>   |   |  |
|--|--|---|--|
|  | Rivaroxabán 2,5 mg BID v kombinácii s ASA 100 mg OD, n = 9 152 n (kum. riziko %) | ASA 100 mg OD n = 9 126 n (kum. riziko %) | Pomer rizík (95 % CI)<br>p-hodnota <sup>b)</sup> |
| Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH   | 288 (3,9 %)  | 170 (2,5 %)                               | 1,70 (1,40; 2,05)<br>p < 0,00001                 |
| - Fatálne krvácavé príhody   | 15 (0,2 %)   | 10 (0,2 %)                                | 1,49 (0,67; 3,33)<br>p = 0,32164                 |
| - Symptomatické krvácanie v kritickom orgáne (nefatálne)   | 63 (0,9 %)   | 49 (0,7 %)                                | 1,28 (0,88; 1,86)<br>p = 0,19679                 |
| - Krvácanie do operačnej rany vyžadujúce reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)          | 10 (0,1 %)   | 8 (0,1 %)                                 | 1,24 (0,49; 3,14)<br>p = 0,65119                 |
| - Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce reoperáciu) | 208 (2,9 %)  | 109 (1,6 %)                               | 1,91 (1,51; 2,41)<br>p < 0,00001                 |
| - s hospitalizáciou cez noc  | 172 (2,3 %)  | 90 (1,3 %)                                | 1,91 (1,48; 2,46)<br>p < 0,00001                 |

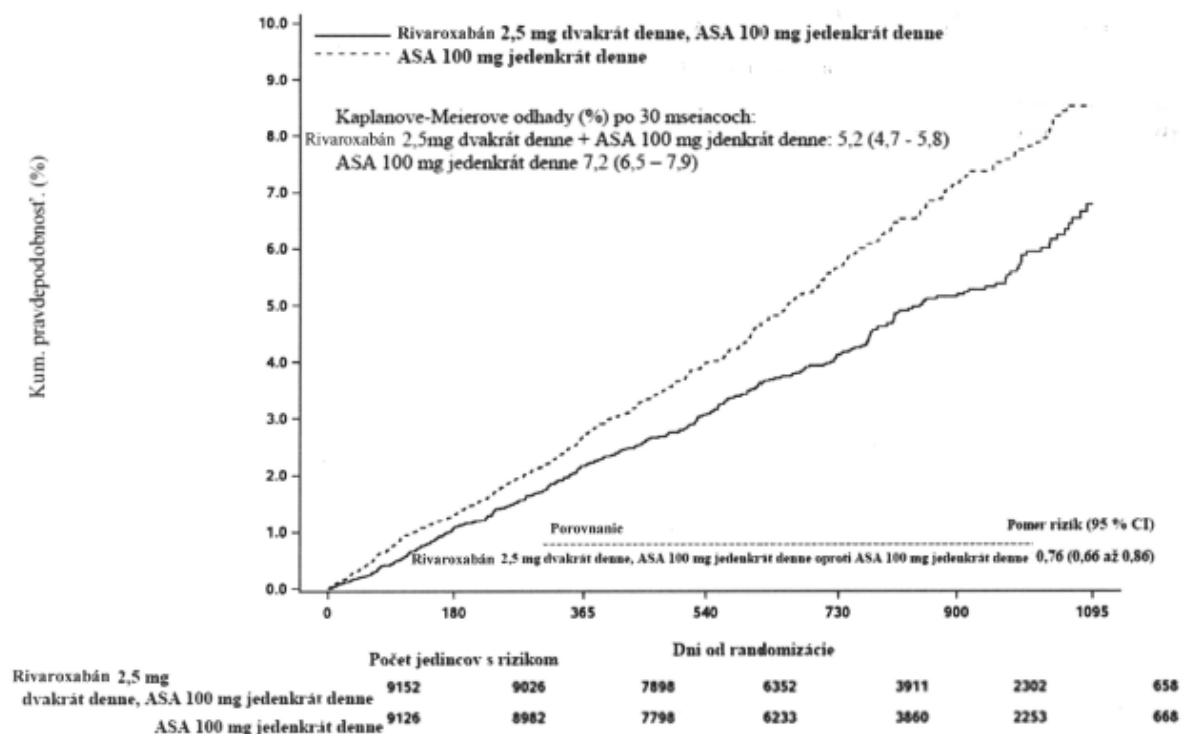
|                                      |             |            |                                  |
|--------------------------------------|-------------|------------|----------------------------------|
| - bez hospitalizácie cez noc         | 36 (0,5 %)  | 21 (0,3 %) | 1,70 (0,99; 2,92)<br>p = 0,04983 |
| Závažné gastrointestinálne krvácanie | 140 (2,0 %) | 65 (1,1 %) | 2,15 (1,60; 2,89)<br>p < 0,00001 |
| Závažné intrakraniálne krvácanie     | 28 (0,4 %)  | 24 (0,3 %) | 1,16 (0,67; 2,00)<br>p = 0,59858 |

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

BID: dvakrát denne; CI: interval spoľahlivosti; kum. riziko: kumulatívne riziko výskytu (Kaplanov-Meierov odhad) po 30 mesiacoch; ISTH: Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*); OD: raz denne

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



CI: interval spoľahlivosti.

Pacienti po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD  
V pivotnom, dvojito zaslepenom skúšaní fázy III **VOYAGER PAD**, bolo 6 564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahŕňajúcej hybridné procedúry) z dôvodu symptomatického PAD náhodne priradených v pomere 1:1 do jednej z dvoch skupín antitrombotickej liečby: rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne alebo ASA 100 mg jedenkrát denne. Pacienti mohli dodatočne dostávať štandardnú dávku klopidogrelu jedenkrát denne po dobu až 6 mesiacov. Cieľom štúdie bolo preukázanie účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu s ASA v prevencii infarktu myokardu, ischemických cievnych mozgových príhod, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischémie alebo veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou u pacientov po nedávnych úspešných revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD. Zaradení boli pacienti vo veku  $\geq 50$  rokov s dokumentovaným stredne ťažkým až ťažkým symptomatickým aterosklerotickým PAD dolnej končatiny so všetkými nasledujúcimi dôkazmi: klinické (t. j. funkčné obmedzenia), anatomické (t. j. dôkaz zobrazením PAD od distálnej po vonkajšiu bedrovú artériu) a hemodynamické (členkovo-ramenný index [*Ankle-Brachial-Index*, ABI]  $\leq 0,80$  alebo prstovo-ramenný index [*Toe-Brachial-*

*Index, TBI*]  $\leq 0,60$  u pacientov bez revaskularizácie končatiny v anamnéze alebo *ABI*  $\leq 0,85$  alebo *TBI*  $\leq 0,65$  u pacientov s revaskularizáciou končatiny v anamnéze). Pacienti, ktorí potrebovali duálnu antiagregačnú liečbu po dobu  $> 6$  mesiacov alebo akúkoľvek dodatočnú antiagregačnú liečbu inú ako ASA a klopidogrel alebo perorálnu antiagregačnú liečbu, ako aj pacienti s intrakraniálnym krvácaním, cievnou mozgovou príhodou alebo TIA v anamnéze alebo pacienti s *eGFR*  $< 15$  ml/min boli vylúčení. Priemerná doba sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo vo veku  $> 75$  rokov. Medián času od indexu revaskularizačnej procedúry do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné procedúry). Celkom 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopidogrelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa študijného protokolu sa mohla študijná liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej, kvalifikujúcej revaskularizačnej procedúre, a akonáhle bola zabezpečená hemostáza.

Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne preukázal superioritu v porovnaní so samotnou ASA pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa infarktu myokardu, ischemickej cievnnej mozgovej príhody, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischémie a veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou (pozri Tabuľku 9). Primárny ukazovateľ bezpečnosti TIMI udalostí závažného krvácania bol zvýšený u pacientov liečených rivaroxabánom a ASA, bez zvýšenia výskytu fatálneho alebo intrakraniálneho krvácania (pozri Tabuľku 10).

Sekundárne ukazovatele bezpečnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri Tabuľku 9).

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III**

| Skúmaná populácia   | Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup> |  |  |
|---|--|--|--|
| Dávka pri liečbe  | Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne<br>N = 3 286<br>n (kum. riziko %) <sup>c)</sup>    | ASA 100 mg jedenkrát denne<br><br>N = 3 278<br>n (kum. riziko %) <sup>c)</sup> | Pomer rizík (95 % CI) <sup>d)</sup>                    |
| <b>Primárny ukazovateľ účinnosti <sup>b)</sup></b>  | <b>508 (15,5 %)</b>  | <b>584 (17,8 %)</b>  | <b>0,85 (0,76; 0,96)<br/>p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b> |
| - IM  | 131 (4,0 %)  | 148 (4,5 %)  | 0,88 (0,70; 1,12)                                      |
| - Ischemická cievnna mozgová príhoda  | 71 (2,2 %)   | 82 (2,5 %)   | 0,87 (0,63; 1,19)                                      |
| - KV úmrtie   | 199 (6,1 %)  | 174 (5,3 %)  | 1,14 (0,93; 1,40)                                      |
| - Akútna končatinová ischémia <sup>f)</sup>   | 155 (4,7 %)  | 227 (6,9 %)  | 0,67 (0,55; 0,82)                                      |
| - Veľká amputácia vaskulárnej etiologie   | 103 (3,1 %)  | 115 (3,5 %)  | 0,89 (0,68; 1,16)                                      |
| <b>Sekundárny ukazovateľ účinnosti</b>  |  |  |  |
| Neplánovaný index revaskularizácie končatiny pre rekurentnú končatinovú ischémiu                                | 584 (17,8 %)   | 655 (20,0 %)   | 0,88 (0,79; 0,99)<br>p = 0,0140 <sup>e)*</sup>         |
| Hospitalizácia pre koronárnu alebo periférnu príčinu (niektorá z dolných končatín) trombotickej charakteristiky | 262 (8,0 %)  | 356 (10,9 %)   | 0,72 (0,62; 0,85)<br>p < 0,0001 <sup>e)*</sup>         |
| Celková mortalita   | 321 (9,8 %)  | 297 (9,1 %)  | 1,08 (0,92; 1,27)                                      |

|             |            |            |                   |
|-------------|------------|------------|-------------------|
| Príhody VTE | 25 (0,8 %) | 41 (1,3 %) | 0,61 (0,37; 1,00) |
|-------------|------------|------------|-------------------|

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy; posudzované ICAC.  
b) Kompozit z IM, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia (KV úmrtie a neznáma príčina úmrtia), akútnej kočatinovej ischémie a veľkej amputácie vaskulárnej etiológie.  
c) V analýze sa zohľadnil len prvý výskyt príhody ukazovateľa v rámci rozsahu údajov u osoby.  
d) HR (95 % CI) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogrelu s liečbou ako jediným kovariantom.  
e) Jednostranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogrelu s liečbou ako faktorom.  
f) Akútna kočatinová ischémia je definovaná ako náhle, významné zhoršenie prekrvenia kočatiny, buď s novým deficitom pulzu alebo vyžadujúce liečebný zákrok (t. j. trombolýza alebo trombektómia alebo urgentná revaskularizácia), ktoré vedie k hospitalizácii.  
\* Zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.  
ALI: akútna kočatinová ischémia, CI: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*).

**Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III**

| Skúmaná populácia  | Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup> |  |  |
|--|--|--|--|
|  | Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne<br>N = 3 256<br>n (kum. riziko %) <sup>b)</sup>    | ASA 100 mg jedenkrát denne<br>N = 3 248<br>n (kum. riziko %) <sup>b)</sup> | Pomer rizík (95 % CI) <sup>c)</sup><br><br>p-hodnota <sup>d)</sup> |
| TIMI závažné krvácanie (CABG/non-CABG)                                 | 62 (1,9 %)   | 44 (1,4%)  | 1,43 (0,97; 2,10)<br>p = 0,0695                                    |
| - Fatálne krvácanie  | 6 (0,2 %)  | 6 (0,2 %)  | 1,02 (0,33; 3,15)  |
| - Intrakraniálne krvácanie   | 13 (0,4%)  | 17 (0,5 %)   | 0,78 (0,38; 1,61)  |
| - Zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb $\geq$ 5 g/dl/Hct $\geq$ 15 % | 46 (1,4 %)   | 24 (0,7 %)   | 1,94 (1,18; 3,17)  |
| ISTH závažné krvácanie   | 140 (4,3 %)  | 100 (3,1 %)  | 1,42 (1,10; 1,84)<br>p = 0,0068                                    |
| - Fatálne krvácanie  | 6 (0,2 %)  | 8 (0,2 %)  | 0,76 (0,26; 2,19)  |
| - Nefatálne krvácanie do kritického orgánu                             | 29 (0,9 %)   | 26 (0,8 %)   | 1,14 (0,67; 1,93)  |
| ISTH klinicky významné nezávažné krvácanie                             | 246 (7,6 %)  | 139 (4,3 %)  | 1,81 (1,47; 2,23)  |

a) Súbor analýzy bezpečnosti (všetky randomizované osoby s najmenej jednou dávkou skúmaného lieku), ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania.

b) n = počet subjektov s príhodou, N = počet subjektov s rizikom, % = 100 \* n/N, n/100p-roky = pomer počtu osôb s príhodami/kumulatívny čas rizika.

c) HR (95 % CI) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogrelu s liečbou ako jediným kovariantom.

d) Obojstranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogrelu s liečbou ako faktorom.

#### CAD so srdcovým zlyhávaním

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so srdcovým zlyhávaním a signifikantným ochorením koronárnych artérií (CAD) s nasledovnou hospitalizáciou pre dekompenzované srdcové zlyhávanie (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného z dvoch liečebných ramien: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (n = 2 507) alebo placebom (n = 2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní. Pacienti museli mať symptomatické srdcové zlyhávanie najmenej 3 mesiace a ejekčnú

frakciu ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 40\%$  v priebehu jedného roku pred zaradením do štúdie. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28 % - 38 %) a 53 % subjektov bolo podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) triedy III alebo IV. Primárna analýza účinnosti (t. j. kompozitného ukazovateľa úmrtnosti zo všetkých príčin, MI alebo cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebom s HR = 0,94 (95 % CI 0,84 – 1,05), p = 0,270. Pri všetkých príčinách úmrtnosti nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebom v počte príhod (výskyt príhod na 100 pacientorokov; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 až 1,10; p = 0,743). Výskyt príhod v prípade MI na 100 pacientorokov (rivaroxabán vs. placebo) bol 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % CI: 0,63 až 1,08; p = 0,165) a pre cievnu mozgovú príhodu bol výskyt príhod na 100 pacientorokov 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % CI: 0,47 až 0,95; p = 0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. združené fatálne krvácanie alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytlo u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR = 0,80; 95 % CI 0,43 – 1,49; p = 0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu závažného krvácania podľa ISTH v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (výskyt príhod na 100 pacientorokov: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % CI: 1,18 až 2,39; p = 0,003).

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

#### Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdiu sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl)  $< 50$  ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

#### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80 – 100 %) bez ohľadu na 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 do asi 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno než v stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabánu 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 znižuje, 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 suspenzia vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú skôr aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolyza 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 proteín).

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 klírnsu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Rôzne váhové kategórie*

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

#### *Medzietnické rozdiely*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov–Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne 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 bol 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. Xiltess 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 výraznejšie. 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 Xiltess používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

#### Farmakokinetické údaje u pacientov

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

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 – 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom  $E_{max}$ . Pre PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensov na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

#### Pediatrická populácia

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Účinky pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamической 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 prenatálnej a postnatálnej štúdiu u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

celulóza, mikrokryštalická  
kroskarmelóza, sodná soľ  
hydroxypropylcelulóza  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Filmová vrstva:

hypromelóza 3 cPs (E464)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

#### Rozdrvené tablety

Rozdrvené tablety rivaroxabánu sú stabilné vo vode a v jablčnom pyré po dobu až 4 hodín.

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

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

56, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v OPA/Al/PVC//Al blistroch zabalených v škatuľke. Jeden blister obsahuje 10 alebo 14 filmom obalených tabliet v závislosti od veľkosti balenia. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

#### Drvenie tabliet

Xiltess sa môže 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 zníženej expozícii liečivu. Po podaní tohto lieku nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0126/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024