

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Razarxo 15 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

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

Rozmery: priemer približne 6,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Dospelí

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

Liečba hlbokoj žilovej trombózy (*Deep Vein Thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (*Pulmonary Embolism*, PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4. pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

##### Pediatrická populácia

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých*

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

Liečba Razarxom má byť dlhodobá za predpokladu, že prínos prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie prevažuje nad možným rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

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

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

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, po ktorých nasleduje 20 mg jedenkrát denne na pokračujúcu liečbu a prevenciu rekurencie DVT a PE.

U pacientov s DVT alebo PE podnietenou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnym veľkým chirurgickým výkonom 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 rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

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

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

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

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

#### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospelých*

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

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

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

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

Liečba má u detí a dospelých pokračovať aspoň po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí, ktoré by

podporovali zníženie dávky po šiestich mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

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

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

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

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na Razarxo, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) po užití Razarxa falošne zvýšia. Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Razarxa, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

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

Počas prestavenia z liečby Razarxom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia liečby na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba poznamenať, že Razarxo môže prispievať ku zvýšeniu INR.

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Razarxom 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 nasleduje dávkovanie VKA na základe merania INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú Razarxo aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Razarxa. Po vysadení Razarxa sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti:*

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

#### *Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Razarxo*

U dospelých a pediatrických pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Razarxom 0 až 2 hodiny predtým, ako sa mala podať ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnych heparínov) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

#### *Prestavenie z liečby Razarxom na parenterálne antikoagulancia*

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Dospelí:

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 Razarxo používať s opatnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu  $< 15$  ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
  - na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotenú riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie na použitie 15 mg je založené na farmakokinetickom modelovaní a neskúmalo sa v týchto klinických podmienkach (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).
- Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

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

#### Pediatrická populácia

- Deti a dospelávajúci s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospelávajúci so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Razarxo sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Razarxo je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým skóre B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

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

#### *Starší pacienti*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Telesná hmotnosť*

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka určuje na základe telesnej hmotnosti.

#### *Pohlavie*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti podstupujúci kardioverziu:*

U pacientov, u ktorých môže byť potrebná kardioverzia, sa liečba Razarxom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať.

Pri kardioverzii s transezofageálnou echokardiografiou (TEE) u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, sa má liečba Razarxom začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné presvedčiť sa, že každý pacient podstupujúci kardioverziu užil Razarxo tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

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

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú perorálnu antikoaguláciu a podstupujú PCI so zavedením stentu, je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky rivaroxabánu 15 mg jedenkrát denne (alebo rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30-49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y12

maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Pediatrická populácia

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

#### Spôsob podávania

##### *Dospelí*

Razarxo je na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

##### *Drvenie tabliet*

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

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

##### *Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 30 kg až 50 kg*

Razarxo je na perorálne použitie.

Pacientom treba odporučiť, aby prehltli tabletu s tekutinou. Liek sa má užívať aj s jedlom (pozri časť 5.2). Tablety sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.

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

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

##### *Drvenie tabliet*

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

Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastrickou alebo gastrickou vyživovacou 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.

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

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (*Unfractionated Heparin* – UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran-etexilát, apixabán, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UFH 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 pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým skóre B a C (pozri časť 5.2).

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

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

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

##### Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, pacientov užívajúcich Razarxo je potrebné pozorne sledovať na možné prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu Razarxom je potrebné pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

V klinických štúdiách bolo počas dlhodobej liečby rivaroxabánom pridaným k monoterapii alebo duálnej antiagregačnej liečbe častejšie pozorované slizničné krvácanie (t. j. z nosa, d'asien, gastrointestinálne, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Preto okrem primeraného klinického sledovania, pokiaľ je to vhodné, môže byť laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu prínosom na detekciu skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať na možné 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 miesta krvácania.

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

##### *Pediatrická populácia*

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

##### Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov 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 Razarxo používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má Razarxo používať s opatrnosťou.

Razarxo sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

##### Interakcie s inými liekmi

Použitie Razarxa sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítory proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 a P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP 3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia je možné zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

#### Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

#### Pacienti s malígnym ochorením

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

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

#### Pacienti s protetickými chlopňami

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

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

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

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

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

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

Razarxo sa neodporúča ako alternatíva nefracionovaného 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 trombembolických komplikácií, existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutné bezodkladné stanovenie diagnózy a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg rivaroxabánu.

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

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

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

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

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Razarxo 15 mg sa má vysadiť minimálne 24 hodín pred výkonom, ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak výkon nie je možné oddialiť, je potrebné posúdiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom výkone sa má čo najskôr obnoviť liečba Razarxom za predpokladu, že to klinický stav umožňuje a podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 5.2).

#### Kožné reakcie

Po uvedení na trh boli v súvislosti s užívaním 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 pl'uzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má rivaroxabán vysadiť.

#### Informácia o pomocných látkach

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC

rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Razarxa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami, ako sú ketokonazol, itrakonazol, 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 miernou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne) k 1,8-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu k 2,0-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Účinok erytromycínu je aditívny k poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

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

Vzhľadom na dostupné obmedzené klinické údaje o dronedaróne je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu 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 vzhľadom na zvýšené riziko krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podávaní rivaroxabánu (15 mg) a 500 mg naproxénu sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania. Napriek tomu môžu mať niektoré osoby výraznejšiu farmakodynamickú odpoveď.

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

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

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

#### SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného užívania so SSRI

alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. Pri súbežnom užívaní v klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách pozorovali početne vyššie frekvencie ohľadom výskytu veľkého (*major bleeding*) alebo klinicky významného, nie veľkého krvácania (*Clinically Relevant Non-Major Bleeding, CRNMB*).

#### Warfarín

Prestavenie 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 vyšetrenie aktivity 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, je možné použiť meranie INR pri  $C_{min}$  rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

#### Induktory CYP3A4

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

#### Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibitor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP, ako je CYP3A4.

#### Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti krvi (napr. PT, aPTT, HepTest) sú ovplyvnené podľa očakávania na základe 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 potenciálnej reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je Razarxo kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

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

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn 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 trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)	6 790	1. – 21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg Po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u donosených novorodencov a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, aká sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg podávaných súbežne s ASA alebo 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 v monoterapii	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

\* pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

\*\* zo štúdie VOYAGER PAD

CAD (*Coronary Artery Disease*) - ochorenie koronárnych artérií, PAD (*Peripheral Artery Disease*) - ochorenie periférnych artérií

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

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

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

\* pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky príhody krvácania

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

\*\*\* aplikoval sa selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí

<sup>#</sup> 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 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		anafylaktická reakcia 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>				
krvácania z nosa, hemoptýza			eozinofilná pneumónia	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
krvácania z d'asien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>	sucho v ústach			
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup>	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane 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 hematúrie 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 nepohodlia (vrátane malátnosti)	lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
	zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup>			
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				
hemorágia po výkone (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany <sup>A</sup>		cievne pseudoaneurizmy <sup>C</sup>		

A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

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

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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, d'asiens, do tráviaceho traktu, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Preto okrem primeraného klinického sledovania, pokiaľ sa to považuje za vhodné, môže byť laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu prínosom pre detekciu skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri v časti 4.4 „Riziko hemorágie“). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo dlhšie. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a

neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angína pectoris.

V súvislosti s užívaním rivaroxabánu boli hlásené známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zväziť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva akúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Pediatrická populácia

#### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE*

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu pre dospelých, ktorá však nie je stanovená u detí (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa).

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

#### Manažment krvácania

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

Ak krvácanie nie je možné kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, môže sa zväziť 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 k dispozícii veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených neklinických údajoch. Môže sa zväziť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade veľkého krvácania je podľa možnosti potrebné zväziť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexámovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. S použitím týchto látok u detí užívajúcich rivaroxabán nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti. 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 (*Prothrombin Time*, PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentraciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenciá by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium. U pacientov užívajúcich rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu rekurencie boli v 5/95 percentile hodnoty PT (Neoplastin) 2 – 4 hodiny po užití tablety (t. j. v čase maximálneho účinku) od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

Najnižšie hodnoty (8 – 16 h po užití tablety) v 5/95 percentile sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovali od 14 do 24 s a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18 – 30 h po užití tablety) od 13 do 20 s.

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

V klinickej farmakologickej štúdiu 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 priemerné hodnoty PT pri použití 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 hodnoty analýzy HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky. Neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Analýzy PT (reagencium neoplastín), aPTT, a anti-Xa (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) ukazujú úzku koreláciu s plazmatickými koncentráciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa a plazmatickými koncentráciami je lineárna s krivkou blízko k 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentráciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Keď je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami anti-faktora Xa v  $\mu\text{g/l}$  (ohľadne rozmedzia pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí pozri tabuľku 13 v časti 5.2). Keď sa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí používa anti-Xa test, musí sa vychádzať z dolnej hranice kvantifikácie. Nestanovila sa žiadna prahová hodnota pre príhody účinnosti alebo bezpečnosti.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni*

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni.

V pivotnej dvojito zaslepenej štúdií ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmedzie 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až 41 mesiacov.

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

Rivaroxabán nebol inferiórny voči warfarínu pre primárny kompozitný koncový ukazovateľ cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby cievna mozgová príhoda alebo systémovej embolizácia vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % IS, 0,66 až 0,96,  $p < 0,001$  pre neinferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT sa primárne príhody vyskytli u 269 pacientov na rivaroxabáne (2,12 % za rok) a u 306 na warfaríne (2,42 % za rok) (HR 0,88, 95 % IS, 0,74 – 1,03,  $p < 0,001$  pre neinferioritu,  $p = 0,117$  pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v tabuľke 4. U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0 – 3,0) v priemere 55 % času (medián 58 %; medzikvartilové rozpätie 43 – 71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ( $p = 0,74$  pre interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredu bol pomer rizika (HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom 0,74 (95 % IS, 0,49 – 1,12).

Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (veľké a klinicky relevantné, nie veľké príhody krvácania) boli podobné pre obe liečené skupiny (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ROCKET AF fázy III**

Sledovaná populácia	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmedzie 2,0 až 3,0)	HR (95 % IS) p-hodnota, test superiority

	<b>ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>	<b>Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>	
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III**

<b>Sledovaná populácia</b>	<b>Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení<sup>a)</sup></b>		
<b>Dávka pri liečbe</b>	<b>rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>	<b>warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmedzie 2,0 až 3,0)  Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>	<b>HR (95 % IS) p-hodnota</b>
Veľké a klinicky významné, nie veľké krvácavé príhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Veľké krvácavé príhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Smrť z dôvodu krvácania*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krvácanie do kritických orgánov*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakraniálne krvácanie*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Pokles hemoglobínu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044

balených erytrocytov alebo celej krvi*			
Klinicky významné, nie veľké krvácavé príhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Mortalita zo všetkých príčin	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

\* nominálne významnejšie

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

V postregistračnej, neintervenčnej štúdiu u viac ako 162 000 pacientov zo štyroch krajín bol rivaroxabán predpísaný na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody bol 0,70 (95 % IS 0,44 - 1,13) udalostí na 100 pacientorokov. U krvácania, ktoré viedlo k hospitalizácii, bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,43 (95 % IS 0,31 - 0,59) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 1,04 (95 % IS 0,65 - 1,66) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,41 (95 % IS 0,31 - 0,53) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,40 (95 % IS 0,25 - 0,65) udalostí na 100 pacientorokov.

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

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

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

Randomizovaná, otvorená, multicentrická klinická štúdia (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnila u 2 124 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu z dôvodu primárneho aterosklerotického ochorenia, s cieľom porovnať bezpečnosť dvoch liečebných režimov s rivaroxabánom a jedného s VKA. Pacienti boli náhodne zaradení v pomere 1:1:1 na celkovo 12-mesačnú liečbu. Pacienti s CMP alebo tranzitórnym ischemickým atakom v anamnéze boli vylúčení. Skupina 1 dostávala 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (10 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) pridaných k inhibítora P2Y<sub>12</sub>. Skupina 2 dostávala 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne pridaných k DAPT (duálna antiagregačná liečba, t.j. klopidogrel 75 mg

[alebo alternatívny inhibítor P2Y12] spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej [ASA] po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo 15 mg rivaroxabánu (alebo 10 mg u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) jedenkrát denne spolu s nízkou dávkou ASA. Skupina 3 dostávala upravenú dávku VKA spolu s DAPT po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie upravenej dávky VKA spolu s nízkou dávkou ASA.

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa, klinicky významné krvácavé príhody, bol u 109 osôb (15,7 %) v skupine 1, u 117 osôb (16,6 %) v skupine 2 a u 167 osôb (24,0 %) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47 – 0,76,  $p < 0,001$  a HR 0,63, 95% IS, 0,50 – 0,80,  $p < 0,001$ ). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, KV úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody) bol u 41 osôb (5,9 %) v skupine 1, 36 osôb (5,1 %) v skupine 2 a 36 osôb (5,2 %) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácajúcich príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu. Hlavným cieľom klinickej štúdie PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

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

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

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

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

Počas začiatkovej 3-týždňovej liečby akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

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

V štúdiu Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola predĺžená o dobu ďalších 6 alebo 12 mesiacov u pacientov, ktorí podstúpili 6 až 12 mesiacov liečby VTE v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnával s placebom.

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozit rekurentnej DVT alebo PE fatálnej alebo nefatálnej. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozit rekurencie DVT, nefatálnej PE a mortality zo všetkých príčin.

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

jedenkrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozit rekurentnej DVT alebo PE fatálnej alebo nefatálnej.

V štúdií Einstein DVT (pozri tabuľku 6) rivaroxabán preukázal, že nie je inferiórny voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p < 0,0001$  (test neinferiority); 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 s veľkými krváčovými 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 terapeutickom rozmedzí priemerne 60,3 % času pri priemernom trvaní liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času v skupinách so zámerom terapie na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 - 3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ( $p = 0,932$  pre 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 (veľkých alebo klinicky významných, nie veľkých krváčových príhod), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (veľké krváčovacie príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

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

Sledovaná populácia	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 1 731	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 1 718
Symptomatický rekurentný VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Fatálna PE/smrt', pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Veľké alebo klinicky významné, nie veľké krváčovacie príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Veľké krváčovacie príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

<sup>a)</sup> rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA

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

V štúdií Einstein PE (pozri tabuľku 7) rivaroxabán preukázal, že nebol inferiórny voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p = 0,0026$  (test neinferiority); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu s veľkými krváčovými príhodami) sa zaznamenal s HR 0,849 ((95 % IS: 0,633 – 1,139), nominálna hodnota  $p = 0,275$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v terapeutickom rozmedzí v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 % a 65 % času v skupinách so zámerom dĺžky liečby 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ( $p = 0,082$  pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277 – 1,484).

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

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

Sledovaná populácia	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 2 419	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (< 0,1 %)
Fatálna PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Veľké alebo klinicky významné, nie veľké príhody krvácania	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Veľké príhody krvácania	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

<sup>a)</sup> rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA

\* p < 0,0026 (neinferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo súhrnnej analýzy štúdií Einstein DVT a Einstein PE fázy III**

Sledovaná populácia	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou alebo pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 4 150	enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatálna PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Veľké alebo klinicky významné, nie veľké príhody krvácania	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Veľké príhody krvácania	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

<sup>a)</sup> rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

<sup>b)</sup> enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA

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

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

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

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

Sledovaná populácia	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu	
	rivaroxabán <sup>a)</sup> 6 alebo 12 mesiacov N = 602	placebo 6 alebo 12 mesiacov N = 594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatálna PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Veľké krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné, nie veľké krvácavé príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

<sup>a)</sup> rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

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

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

Sledovaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu		
	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N = 1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N = 1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 – 362] dní	353 [190 – 362] dní	350 [186 – 362] dní
Symptomatický rekurentný VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatálna PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný VTE, IM, cievna mozgová	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

príhoda alebo systémová embolizácia nepostihujúca CNS			
Veľké príhody krvácania	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné, nie veľké príhody krvácania	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatický rekurentný VTE alebo veľké krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Okrem klinickej štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová klinická štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnotením sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentný VTE, veľké krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer veľkého krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory mohli tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri veľkom krvácaní 0,77 (95 % IS 0,40 – 1,50), rekurentnom VTE 0,91 (95 % IS 0,54 – 1,54) a mortalite zo všetkých príčin 0,51 (95 % IS 0,24 – 1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

V postregistračnej, neintervenčnej štúdii u viac ako 40 000 pacientov bez anamnézy nádorového ochorenia zo štyroch krajín bol rivaroxabán predpísaný na liečbu alebo prevenciu DVT a PE. Výskyt symptomatických/klinicky významných VTE/trombembolických 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.

### Pediatrická populácia

#### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov*

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

Príhoda	rivaroxabán N=335*	komparátor N=165*
Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %; 95 % IS 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % IS 1,2 % - 6,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie pri opakovanom zobrazení	5 (1,5 %; 95 % IS 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % IS 1,6 % – 7,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny pri opakovanom zobrazení	21 (6,3 %; 95 % IS 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % IS 7,3 % – 17,4 %)
Normalizácia pri opakovanom zobrazení	128 (38,2 %; 95 % IS)	43 (26,1 %; 95 % IS)

	33,0 % - 43,5 %)	19,8 % - 33,0 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + veľké krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %; 95 % IS 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % IS 2,0 % - 8,4 %)
Fatálna alebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %; 95 % IS 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % IS 0,0 % - 3,1 %)

\*FAS (*full analysis set*) = celý analyzovaný súbor, všetky randomizované deti

**Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

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

\* SAF (*safety analysis set*) = súbor k analýze bezpečnosti, všetky randomizované deti, ktoré dostali aspoň 1 dávku skúmaného lieku.

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

#### Pacienti s vysokým rizikom antifosfolipidového syndrómu s trojitou pozitivitou

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí mali vysoké riziko výskytu trombembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiopínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka klinickej štúdie bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Trombembolické 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. Veľké krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

#### Pediatická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80 – 100 %) bez ohľadu na stav nalačno/po jedle. Pri dávke 2,5 mg a 10 mg

užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo  $C_{max}$  rivaroxabánu.

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

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

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) 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 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, keďže to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Biologická dostupnosť (AUC a  $C_{max}$ ) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne ako podrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozpustené vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy s následne podaným tekutým jedlom bola v porovnaní s podaním celej tablety porovnateľná. Vzhľadom na predvídateľný dávke úmerný farmakokinetický profil rivaroxabánu sú výsledky biologickej dostupnosti z tejto štúdie pravdepodobne použiteľné pre nižšie dávky rivaroxabánu.

#### *Pediatrická populácia*

Deti užívali tablety alebo perorálnu suspenziu rivaroxabánu počas alebo tesne po podaní výživy alebo po užití jedla a s typickou dávkou tekutiny na zabezpečenie užitia odpovedajúcej dávky u detí. Tak ako u dospelých, rivaroxabán sa po perorálnom podaní vo forme tablety alebo granulátu na perorálnu suspenziu u detí ľahko absorboval. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi rýchlosťou absorpcie ani rozsahom absorpcie medzi tabletou a granulátom na perorálnu suspenziu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom. Rivaroxabán 15 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

#### Distribúcia

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Biotransformácia a eliminácia

U dospelých z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, pričom 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 Protein*). Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h je možné 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 pacientov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pohlavie*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Rôzne váhové kategórie*

Extrémy v telesnej hmotnosti (< 50 kg alebo > 120 kg) mali u dospelých iba malý vplyv na koncentrácie rivaroxabánu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky. U detí sa rivaroxabán dávkuje na základe telesnej hmotnosti. Exploračná analýza neodhalila významný vplyv podvýživy alebo obezity na expozíciu rivaroxabánu u detí.

##### *Medzietnické rozdiely*

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

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childovo-Pughovo skóre 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 (klasifikovanou ako Childovo-Pughovo skóre 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

strmšiemu priebehu PK/PD vzťahu 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 skóre B a C (pozri časť 4.3).

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

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

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### Farmakokinetické údaje u pacientov

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

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

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

Časové intervaly								
<b>Jedenkrát denne</b>	N	<b>12 - &lt; 18 rokov</b>	N	<b>6 - &lt; 12 rokov</b>				
2,5-4 h po podaní	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h po podaní	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>Dvakrát denne</b>	N	<b>6 - &lt; 12 rokov</b>	N	<b>2 - &lt; 6 rokov</b>	N	<b>0,5 - &lt; 2 rokov</b>		
2,5-4 h po podaní	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h po podaní	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>Trikrát denne</b>	N	<b>2 - &lt; 6 rokov</b>	N	<b>narodenie - &lt; 2 roky</b>	N	<b>0,5 - &lt; 2 roky</b>	N	<b>narodenie - &lt; 0,5 rokov</b>
0,5-3 h po podaní	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)

7-8 h po podaní	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)
-----------------	---	---------------------	----	---------------------	----	---------------------	----	---------------------

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (*Lower Limit Of Quantification*, LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ=0,5 µg/l).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstien stanovené.

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

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

Účinky, ktoré sa pozorovali 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 a samic. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryofetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlo sfarbené škvrny na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnej a postnatalnej štúdiu na potkanoch sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

Rivaroxabán sa testoval u mladých potkanov až po dobu 3 mesiacov podávania začínajúc 4. dňom po narodení a vykazoval na dávke nezávislé zvýšenie periinzulárneho krvácania. Nepozoroval sa žiadny dôkaz toxicity špecifickej pre orgány.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

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

#### Filmotvorný obal

hypromelóza  
makrogol  
oxid titaničitý (E 171)  
oxid železitý, žltý (E 172)  
oxid železitý, červený (E 172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

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

Karta pacienta je súčasťou každého balenia lieku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

### Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú výživovacu sondu po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, je potrebné vyhnúť sa podaniu rivaroxabánu distálne od žalúdka, pretože to môže viesť k zníženej absorpcii, a tým k zníženej expozícii liečivu. Po podaní rozdrvených tabliet rivaroxabánu 15 mg alebo 20 mg sa má okamžite podať enterálna výživa.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 16/0233/24-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026

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