

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Razarxo 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedastočervené, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrytou značkou „10“ na jednej strane tablety.

Rozmery: priemer približne 6,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózneho trombembolizmu (*Venous ThromboEmbolism*, VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.

Liečba hlbokej 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).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

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

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

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

V prípade vynechania dávky má pacient Razarxo užiť okamžite a nasledujúci deň užívať tablety jedenkrát denne ako predtým.

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

Odporúčaná dávka na začiatkovú 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.

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

U pacientov, ktorí užívajú liek na DVT, PE a na prevenciu rekurencie, sa má liečba VKA ukončiť a liečba Razarxom začať, keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, 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).

### *Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Razarxo*

U pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulum ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulantia 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 antikoagulantia*

Prvú dávku parenterálneho antikoagulantia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Razarxa.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

- Na prevenciu VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurencie DVT a PE nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek: pacienti sa majú liečiť dávkou 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotenú riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie na použitie dávky 15 mg je založené na farmakokinetickom modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).  
Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

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).

#### *Starší pacienti*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Telesná hmotnosť*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pohlavie*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 10 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Razarxo 10 mg tablety sa preto neodporúča používať u detí do 18 rokov.

### Spôsob podávania

Razarxo je na perorálne použitie.

Tablety je možné užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časti 4.5 a 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.

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

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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'asiem, 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). U pacientov, ktorým je na prevenciu VTE po elektívnom chirurgickom výkone na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávané Razarxo, sa to môže zabezpečiť pravidelným lekárske vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu miesta krvácania.

Hoci 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).

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

#### 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 (pozri časť 4.5).

Opatnosť 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 noradrenalinu (*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 poskytuje Razarxo adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Razarxom 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.

#### Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

Razarxo sa neodporúča ako alternatíva nefracionovaného heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu sa v týchto klinických situáciách nestanovili.

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu 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.

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

Ak dôjde k traumatickej punkcii, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

#### Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických výkonoch okrem elektívneho chirurgického výkonu na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Razarxo 10 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 pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má rivaroxabán vysadiť.

#### Informácia o pomocných látkach

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### 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*).

#### 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.

Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (pozri časť 4.2).

#### 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 štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne vplyvy nepozorovali (pozri časť 5.3).

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

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

\*\* v štúdií 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 u dospelých a pediatrických pacientov hlásených pri rivaroxabáne 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
Poruchy krvi a lymfatického systému				

anémia (vrátane príslušných laboratórných 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 ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>	sucho v ústach			
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup>	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza,	žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	

krvácanie do kože a podkožné krvácanie				
<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 aterotrombotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)

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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane 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'asiem, 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 zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva akúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu (pozri Súhrn charakteristických vlastností preandexanet alfa). V prípade predávkovania rivaroxabánom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

#### Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán, nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné 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 zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora Xa (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu, alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však k dispozícii veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených neklinických údajoch. Môže sa zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade veľkého krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

Rivaroxabán je 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 reagensy by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon, boli v 5/95 percentile hodnoty PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (východiskové hodnoty pred chirurgickým výkonom 12 až 15 s) 2 – 4 hodiny po užití tablety (t. j. v čase maximálneho účinku).

V klinickej farmakologickej štúdii 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; nie sú však vhodné na posúdenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. V klinickej praxi nie je počas liečby rivaroxabánom potrebné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Prevenia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii VTE, t. j. proximálnej a distálnej hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon na dolných končatinách. Viac ako 9 500 pacientov (7 050 s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo v kontrolovaných randomizovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách vo fáze III programu RECORD. Porovnávalo sa podávanie rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne (od), ktoré nezačalo skôr ako 6 hodín po operácii, so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne so začiatočným podaním 12 hodín pred operáciou.

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

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
<b>Sledovaná populácia</b>	<b>4 541 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu bedrového kĺbu</b>			<b>2 509 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu bedrového kĺbu</b>			<b>2 531 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na úplnú náhradu kolenného kĺbu</b>		
Terapeutická dávka a dĺžka liečby po chirurgickom výkone	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	p	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	p	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	p
Celkový VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Veľký VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatický VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Veľké krvácania	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnila aj otvorená neintervenčná klinická štúdia (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický výkon na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprolaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n = 8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so štandardnou liečbou (n = 8 635; HR 0,63, 95 % IS 0,43 – 0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Veľké krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29 pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10, 95 % IS 0,6 – 1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pivotnej randomizovanej klinickej štúdie.

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

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

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

V oboch štúdiách Einstein DVT a Einstein PE porovnávací liečebný režim pozostával z enoxaparínu, ktorý sa podával minimálne 5 dní v kombinácii s liečbou antagonistom vitamínu K, pokiaľ sa nedosiahlo terapeutické rozmedzie PT/INR ( $\geq 2,0$ ). Liečba pokračovala antagonistom

vitamínu K, ktorého dávka sa upravila tak, aby sa udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako 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 štúdií 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 fatálnej alebo nefatálnej PE.

V štúdií Einstein DVT (pozri tabuľku 5) 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 krváčové príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

**Tabuľka 5: 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/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Veľké alebo klinicky významné, nie veľké krváčové príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Veľké krváčové príhody	14	20

	(0,8 %)	(1,2 %)
--	---------	---------

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

b) 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 štúdiu Einstein PE (pozri tabuľku 6) 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 krváčovacie príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95 % IS: 0,308 – 0,789).

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

Sledovaná populácia	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou PE	
	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 %)

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

b) 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)

Vykonala sa vopred určená súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri tabuľku 7).

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo súhrnnej analýzy štúdií Einstein DVT a Einstein PE fázy III**

Sledovaná populácia	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou DVT alebo PE	
	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/smrt', 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 %)

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

b) 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 krvácané 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 8) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (veľké krvácané 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 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III**

Sledovaná populácia	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	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/smrt', pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Veľké krvácané príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné, nie veľké príhody krvácania	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

V štúdií Einstein Choice (pozri tabuľku 9) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiórny vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (veľké príhody krvácania) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

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

Sledovaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu		
Dávka liečby	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne	ASA 100 mg jedenkrát denne

	<b>N = 1 107</b>	<b>N = 1 127</b>	<b>N = 1 131</b>
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, cievná mozgová príhoda alebo systémová embolizácia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
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 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

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

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

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

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

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 štúdiu 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.

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

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdiu sponzorovanej skúšajúcim so

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

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

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno ako po jedle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického výkonu a dňa po ňom, kedy je variabilita expozície vysoká (70 %).

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulat 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 pyrė 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.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 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 hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pohlavie*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Rôzne váhové kategórie*

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

##### *Medzietnické rozdiely*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

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).

##### *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 opatrnosťou (pozri časť 4.4).

### Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 10 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) 101 (7 – 273) a 14 (4 – 51) µg/l, v uvedenom poradí.

### 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. U pacientov bola východisková hodnota faktoru Xa a PT ovplyvnená chirurgickým výkonom s následným rozdielom na krivke koncentrácia-PT medzi dňom po operácii a rovnovážnym stavom.

### Pediatrická populácia

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Účinky, 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 samíc. 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 štúdii na potkanoch sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

## **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, 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 výživovaciú 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 10 mg tabliet nie je potrebné okamžité podanie enterálnej výživy.

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

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 16/0232/24-S

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