

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Razarxo 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Svetlé hnedastožlté až hnedastožlté, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrytou značkou „2,5“ na jednej strane tablety.

Rozmery: priemer približne 6,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Razarxo je pri súbežnom podaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (*AcetylSalicylic Acid*, ASA) alebo s ASA a klopidoogrelom alebo tiklopidínom indikované na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (*Acute Coronary Syndrome*, ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Razarxo je pri súbežnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikované na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (*Coronary Artery Disease*, CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (*Peripheral Artery Disease*, PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne.

- ACS

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

Liečba sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať so zvážením rizika ischemických príhod oproti riziku krvácania. Predĺženie liečby na obdobie dlhšie ako 12 mesiacov je potrebné zvážiť individuálne, pretože skúsenosti s liečbou trvajúcou do 24 mesiacov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

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

- CAD/PAD

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

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

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

- ACS, CAD/PAD

Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou

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

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

- s nedávno prekonaným ACS v kombinácii s ASA a klopidogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a
- po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD v kombinácii s ASA a prípadne s krátkodobým užívaním klopidogrelu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vynechanie dávky

Ak dôjde ku vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou podľa odporúčania v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Razarxo

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na Razarxo, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) po užití Razarxa môžu falošne zvýšiť. 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 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 antikoagulancie

Prvá dávka parenterálneho antikoagulancia sa má podať v čase, keď sa mala užiť 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 opatnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Porucha funkcie pečene

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 časti 4.4 a 5.2).

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

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 2,5 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Razarxo 2,5 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 prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Razarxa tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablňom pyré.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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. nefracionovaným heparínom (*UnFractionated Heparin* - UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran-etexilát, apixabán, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UFH v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba ACS s antiagregačnou liečbou u pacientov s prekonanou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom (*Transient Ischaemic Attack*, TIA) (pozri časť 4.4).

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

Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane 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

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

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

U pacientov po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg podávaného dvakrát denne skúmali v kombinácii s antiagreganciom ASA samotnou alebo ASA spolu s krátkodobým podávaním klopidoogrelu. Ak je potrebná, má byť duálna antiagregačná liečba klopidoogrelom krátkodobá. Je potrebné vyhnúť sa dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

V súlade s praxou 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, ďasien, 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. Preto je potrebné užívanie Razarxa v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania zvážiť oproti prínosom liečby v oblasti prevencie aterotrombotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo monitorovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku musí viesť ku 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, itraconazol, 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 časti 4.5 a 5.1).

Pacienti liečení Razarxom a antiagreganciami majú dostávať súbežnú liečbu NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania.

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.

Liek sa má používať s opatnosťou u pacientov s ACS a CAD/PAD:

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

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

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

Pacienti s ACS

Razarxo 2,5 mg je kontraindikované na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonali mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonali mozgovú príhodu alebo TIA, bolo skúmaných, ale z dostupných obmedzených údajov vyplýva, že liečba nie je prínosom pre týchto pacientov.

Pacienti s CAD/PAD

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií, existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematémov, 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 rivaroxabánu 2,5 mg a antiagregancií. Inhibitory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa pokynov výrobcu uvedených v informáciách o predpisovaní lieku.

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). Presné načasovanie na dosiahnutie dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta však nie je známe.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických výkonoch

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického výkonu sa má, ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára, ukončiť užívanie Razarxa 2,5 mg najmenej 12 hodín pred intervenciou. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, inhibitory agregácie trombocytov sa majú podľa pokynov výrobcu uvedených v informáciách o predpisovaní lieku vysadiť. Ak nie je možné výkon oddialiť, musí sa posúdiť zvýšené riziko krvácania oproti 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 časti 5.1 a 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 plŕuzgierov) 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, itraconazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítory proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

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

U osôb s 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.

Antikoagulanciá

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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 tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie 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

Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenca 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 klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenca 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

DVT (*Deep Vein Thrombosis*) – hlboká žilová trombóza

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 anémia u dospelých a pediatrických pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

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

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

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

*** aplikoval sa selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí

[#] zo štúdie VOYAGER PAD

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

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

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

veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Všetky hlásené nežiaduce reakcie 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 laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia			
Poruchy ciev				
hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácania z nosa, hemoptýza			eozinofilná pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácania z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	sucho v ústach			
Poruchy pečene a žlčových ciest				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane		

		hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
bolesť v končatinách ^A	hemartróza	svalová hemorágia		syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	pocit nepohodlia (vrátane malátnosti)	lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
hemorágia po výkone (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		cievne pseudoaneurizmy ^C		

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

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

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

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

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, d'asien, 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 supratrapeutických 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 pre andexanet 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 koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagentiá 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. 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

ACS

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

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

V porovnaní s placebom, rivaroxabán významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ kardiovaskulárneho (KV) úmrtia, infarktu myokardu (IM) alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol znížením KV úmrtia a IM a dostavil sa skoro s konštantným liečebným účinkom počas celej doby liečby (pozri tabuľku 4 a obrázok 1). Významne sa znížil aj prvý sekundárny koncový ukazovateľ (úmrtie zo všetkých príčin, IM alebo cievna mozgová príhoda). Ďalšia retrospektívna analýza ukázala nominálne významný pokles výskytu trombózy stentu v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (TIMI veľké krvácané príhody nesúvisiace s koronárnym arteriálnym bypassom, *non-Coronary Artery Bypass Graft* [non-CABG]) bola vyššia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená medzi rivaroxabánom a placebom v prípadoch jednotlivých fatálnych príhod krvácania, hypotenzie vyžadujúcej liečbu intravenóznymi inotropnými látkami a chirurgickej intervencie pri prebiehajúcom krvácaní.

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

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

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N = 5 114 n (%) Hazard Ratio (HR) (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	placebo N = 5 113 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Mortalita zo všetkých príčin, IM alebo cievna mozgová príhoda	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulárna smrť	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Mortalita zo všetkých príčin	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt myokardu (IM)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Cievna mozgová príhoda	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombóza stentu	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifikovaná ITT analýza (*intent-to-treat* (ITT) celková analýza liečby trombózy stentu)

b) vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

* štatisticky superiórny

** nominálne významné

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

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

a) modifikovaná ITT analýza (*intent-to-treat* (ITT) celková analýza liečby trombózy stentu)

b) vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N = 5 115 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	placebo N = 5 125 n (%)
Non-CABG TIMI veľké krvácavé príhody	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)

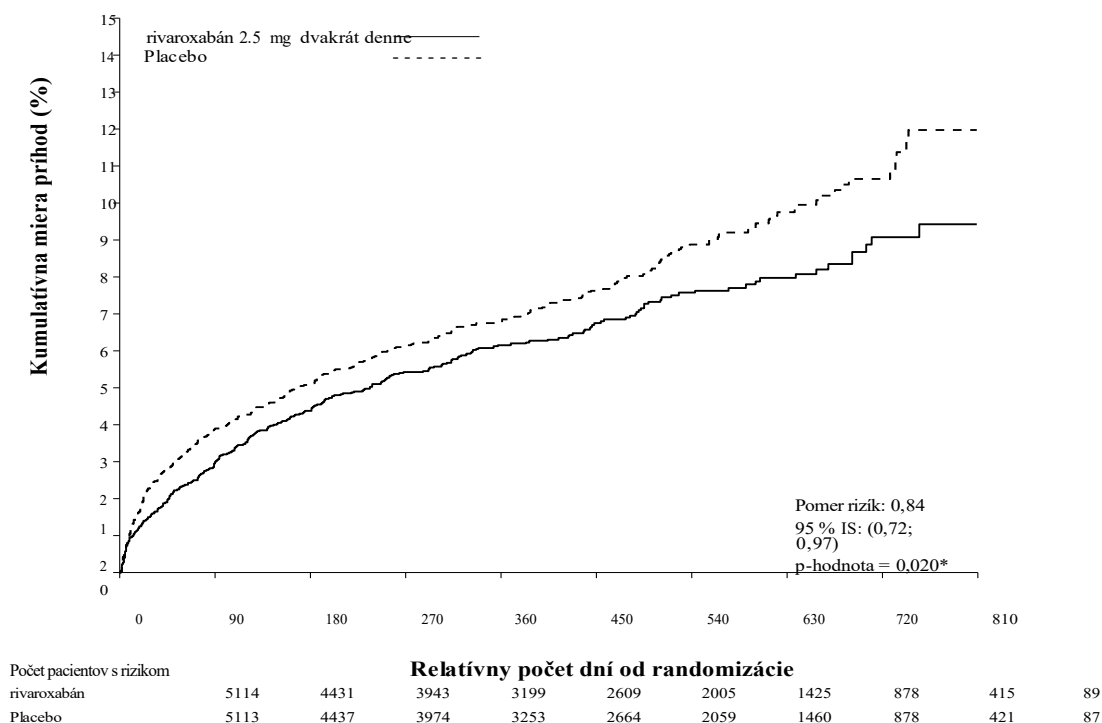
Fatálne krvácavé príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými látkami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgická intervencia počas krvácania	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populácia, u ktorej bola hodnotená bezpečnosť počas liečby

b) vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

* štatisticky významné

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



CAD/PAD

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

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

Pacienti s CAD mali CAD postihujúce viacero ciev a/alebo prekonalí IM. U pacientov vo veku < 65 rokov sa vyžadovala prítomnosť aterosklerózy zahŕňajúcej aspoň dve cievne riečiská alebo najmenej

dva dodatočné kardiovaskulárne rizikové faktory.

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali výkony, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla pri arteriálnom vaskulárnom ochorení alebo trpeli intermitentnou klaudikáciou s pomerom krvného tlaku meraného na členku/ruke $< 0,90$ a/alebo významnou stenózou periférnej artérie, alebo predchádzajúcou revaskularizáciou krčnej tepny alebo asymptomatickou stenózou krčnej tepny $\geq 50 \%$.

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

Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne bol superiórny voči ASA 100 mg pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa KV úmrtia, IM a cievnnej mozgovej príhody (pozri tabuľku 7 a obrázok 2).

U pacientov liečených rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne došlo k významnému nárastu primárneho ukazovateľa bezpečnosti (príhody veľkého krvácania podľa upravených kritérií ISTH) v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala ASA 100 mg (pozri tabuľku 8). Pre primárny ukazovateľ účinnosti bol pozorovaný prínos rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne a ASA 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s ASA 100 mg jedenkrát denne s HR 0,89 (95 % IS 0,7 – 1,1) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (incidencia 6,3 % vs 7,0 %) a HR = 0,70 (95 % IS 0,6 – 0,8) u pacientov vo veku < 75 rokov (3,6 % vs 5,0 %). Pri veľkom krvácaní podľa upravených kritérií ISTH bolo pozorované zvýšenie rizika s HR = 2,12 (95 % IS 1,5 – 3,0) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (5,2 % vs 2,5 %) a HR = 1,53 (95 % IS 1,2 – 1,9) u pacientov vo veku < 75 rokov (2,6 % vs 1,7 %).

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

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Sledovaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
Dávkovanie liečby	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126			
	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota ^{b)}
Cievná mozgová príhoda, IM alebo KV úmrtie	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- cievná mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- KV úmrtie	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78	p = 0,02053

					(0,64; 0,96)	
Mortalita zo všetkých príčin	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akútna končatinová ischémia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy

b) oproti ASA 100 mg; p-hodnota log-rank testu

* zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne

IS: interval spoľahlivosti; KM %: Kaplanov-Meierov odhad kumulatívneho rizika výskytu vypočítaného po 900 dňoch; KV: kardiovaskulárne; IM: infarkt myokardu

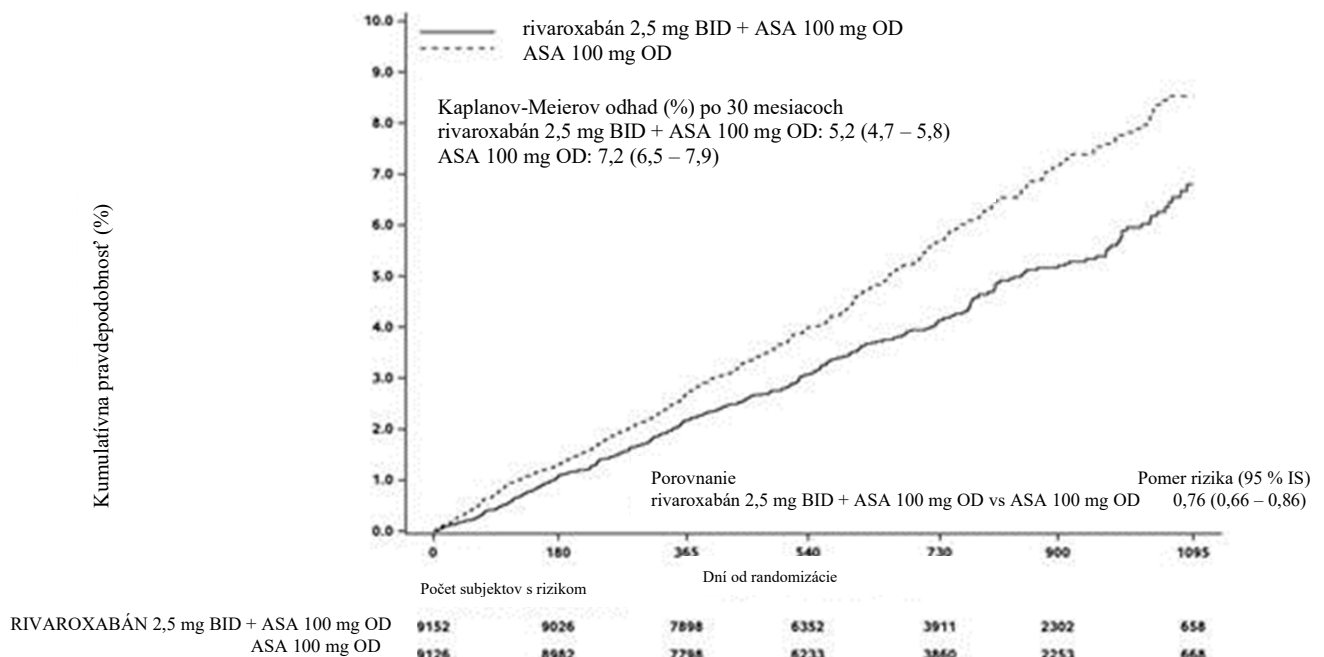
Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Sledovaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne, N = 9 152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126 n (kum. riziko %)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota ^{b)}
Veľké krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Fatálne príhody krvácania	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Symptomatické krvácanie v kritickom orgáne (nefatálne)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvácanie do operačnej rany vyžadujúce reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce reoperáciu)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- s hospitalizáciou cez noc	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- bez hospitalizácie cez noc	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Závažné gastrointestinálne krvácanie	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Závažné intrakraniálne krvácanie	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy

b) oproti ASA 100 mg; p-hodnota log-rank testu

IS: interval spoľahlivosti; kum. riziko: kumulatívne riziko výskytu (Kaplanov-Meierov odhad) po 30 mesiacoch; ISTH: Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)**Obrázok 2: Čas do prvého výskytu primárneho ukazovateľa účinnosti (cievna mozgová príhoda, IM, KV úmrtie) v štúdiu COMPASS**



BID: dvakrát denne; OD: jedenkrát denne; IS: interval spoľahlivosti

Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD

V pivotnej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy III **VOYAGER PAD** bolo 6 564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahŕňajúcej hybridné výkony) z dôvodu symptomatického PAD náhodne priradených v pomere 1:1 do jednej z dvoch skupín antitrombotickej liečby: rivaroxabán 2,5 mg podávaný dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne alebo ASA 100 mg jedenkrát denne. Pacienti mohli dodatočne dostávať štandardnú dávku klopidoogrelu jedenkrát denne po dobu až 6 mesiacov. Cieľom štúdie bolo preukázanie účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu s ASA v prevencii infarktu myokardu, ischemických cievnych mozgových príhod, KV úmrtia, akútnej ischemie končatín alebo závažnej amputácie s vaskulárnou etiológiou u pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD. Zaradení boli pacienti vo veku ≥ 50 rokov s dokumentovaným stredne ťažkým až ťažkým symptomatickým aterosklerotickým PAD dolnej končatiny so všetkými nasledujúcimi prejavmi: klinické (t. j. funkčné obmedzenia), anatomické (t. j. dôkaz zobrazením PAD distálne od vonkajšej bedrovej artérie) a hemodynamické (členkovo-ramenný index [Ankle-Brachial-Index, ABI] $\leq 0,80$ alebo prstovo-ramenný index [Toe-Brachial-Index, TBI] $\leq 0,60$ u pacientov bez revaskularizácie končatiny v anamnéze alebo ABI $\leq 0,85$ alebo TBI $\leq 0,65$ u pacientov s revaskularizáciou končatiny v anamnéze). Pacienti, ktorí potrebovali duálnu antiagregačnú liečbu po dobu > 6 mesiacov alebo akúkoľvek dodatočnú antiagregačnú liečbu inú ako ASA a klopidoogrel alebo perorálnu antiagregačnú liečbu, ako aj pacienti s intrakraniálnym krvácaním, cievnu mozgovou príhodou alebo TIA v anamnéze alebo pacienti s eGFR < 15 ml/min boli vylúčení. Priemerná doba sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo vo veku > 75 rokov. Medián času od indexovej revaskularizácie do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné výkony). Celkom 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopidoogrelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa protokolu štúdie sa mohla skúšaná liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej, odbornej revaskularizácii a po zabezpečení hemostázy.

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

Sekundárne ukazovatele účinnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri

tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD

Sledovaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 286 n (kum. riziko %) ^{c)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 278 n (kum. riziko %) ^{c)}	Pomer rizík (95 % IS) ^{d)}
Primárny ukazovateľ účinnosti ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- ischemická cievna mozgová príhoda	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV úmrtie	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- akútna ischémia končatiny ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- závažná amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
neplánovaná revaskularizácia indexovej končatiny kvôli rekurentnej ischémii končatiny	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
hospitalizácia kvôli koronárnej alebo periférnej príčine (niektorá z dolných končatín) trombotickej povahy	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
mortalita zo všetkých príčin	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
príhody VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

a) súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy; posudzované ICAC

b) kompozit z IM, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia (KV úmrtie a neznáma príčina úmrtia), akútnej ischémie končatiny a závažnej amputácie vaskulárnej etiológie

c) v analýze sa zohľadnil len prvý výskyt príhody ukazovateľa v rámci rozsahu údajov u osoby

d) HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu zákroku a použitia klopidogetre s liečbou ako jediným kovariantom

e) jednostranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu zákroku a použitia klopidogetre s liečbou ako faktorom

f) akútna ischémia končatiny je definovaná ako náhle, významné zhoršenie prekrvenia končatiny, buď s novým deficitom pulzu alebo vyžadujúce liečebný zákrok (t. j. trombolýza alebo trombektómia alebo urgentná revaskularizácia), ktoré vedie k hospitalizácii

* zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne

IS: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*)**Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD**

Sledovaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 256 n (kum. riziko %) ^{b)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 248 n (kum. riziko %) ^{b)}	Pomer rizík (95 % IS) ^{c)} p-hodnota ^{d)}
TIMI veľké krvácanie	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10)

(CABG/non-CABG)			p = 0,0695
- fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- intrakraniálne krvácanie	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb $\geq$ 5g/dl/ hematokrit $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH veľké krvácanie	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- nefatálne krvácanie do kritického orgánu	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH klinicky významné, nie veľké krvácanie	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

- a) súbor analýzy bezpečnosti (všetky randomizované osoby s najmenej jednou dávkou skúmaného lieku); ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania
- b) n = počet osôb s príhodou, N = počet osôb s rizikom, % = $100 * n/N$, n/100 pacientorokov = pomer počtu osôb s príhodami/kumulatívny čas rizika
- c) HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu zákroku a použitia klopido-grelu s liečbou ako jediným kovariantom
- d) obojstranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu zákroku a použitia klopido-grelu s liečbou ako faktorom

CAD so zlyhávaním srdca

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so zlyhávaním srdca a signifikantným CAD nasledovaným hospitalizáciou pre dekompenzované zlyhávanie srdca (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného z dvoch liečebných ramien: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (n = 2 507) alebo placebo (n = 2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdii bol 504 dní. Pacienti museli mať symptomatické zlyhávanie srdca najmenej 3 mesiace a ejekčnú frakciu ľavej komory (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) $\leq$ 40 % v priebehu jedného roku pred zaradením. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28 % – 38 %) a 53 % osôb bolo podľa klasifikácie NYHA triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t. j. kompozitného ukazovateľa úmrtia zo všetkých príčin, IM alebo CMP (cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebo s HR = 0,94 (95 % IS 0,84 – 1,05), p = 0,270. Pri mortalite zo všetkých príčin nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebo v počte príhod (výskyt príhod na 100 pacientorokov; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % IS: 0,87 až 1,10; p = 0,743). Výskyt príhod v prípade IM na 100 pacientorokov (rivaroxabán vs. placebo) bol 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % IS: 0,63 až 1,08; p = 0,165) a pre CMP bol výskyt príhod na 100 pacientorokov 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % IS: 0,47 až 0,95; p = 0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. kompozit fatálneho krvácania alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytol u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebo (HR = 0,80; 95 % IS 0,43 – 1,49; p = 0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu veľkého ISTH krvácania v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebo (výskyt príhod na 100 pacientorokov: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % IS: 1,18 až 2,39; p = 0,003).

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

Pacienti s vysokým rizikom antifosfolipidového syndrómu s trojitou pozitivitou

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdii 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). 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.

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 trombembolických 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 %.

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.

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 opatnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov užívajúcich 2,5 mg rivaroxabánu na prevenciu ateros trombotických príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) v čase 2 – 4 h a približne 12 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) 47 (13 – 123) a 9,2 (4,4 – 18) 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 reagensí na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, 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. krvácavé 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, žltý (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 vyživovaciu sondu po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku.

Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, je potrebné vyhnúť sa podaniu rivaroxabánu distálne od žalúdka, pretože to môže viesť k zníženej absorpcii, a tým k zníženej expozícii liečivu. Po podaní 2,5 mg tabliet nie je potrebné okamžité podanie enterálnej výživy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 16/0231/24-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).