

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban Teva GmbH 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).

Žltá, okrúhla, filmom obalená tableta (s priemerom približne 5,8 mm) s vyrazeným označením “T” na jednej strane a s “4X” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg je pri súbežnom podávaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) alebo s ASA a klopidoogrelom alebo tiklopidínom indikovaný 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).

Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg je pri súbežnom podávaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikovaný 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 Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75 - 100 mg ASA alebo dennú dávku 75 - 100 mg ASA a k tomu ešte dennú dávku 75 mg klopidoogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu.

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

Liečba Rivaroxabanom Teva GmbH má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane revascularizačných výkonov); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, kedy by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

CAD/PAD

Pacienti užívajúci Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75 - 100 mg ASA.

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

Trvanie liečby sa má určiť pre každého jednotlivého pacienta na základe pravidelných vyšetrení a má sa zväžiť 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 Rivaroxabanom Teva GmbH 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 klopidoogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a
- po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD v kombinácii s ASA a v prípade potreby s krátkodobým užívaním klopidoogrelu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vynechaná dávka

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

Zmena liečby z antagonistov vitamínu K (VKA) na Rivaroxaban Teva GmbH

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z VKA na Rivaroxaban Teva GmbH, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) po užití Rivaroxabanu Teva GmbH môžu falošne zvýšiť. Meranie hodnôt INR nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Rivaroxabanu Teva GmbH, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Zmena liečby z Rivaroxabanu Teva GmbH na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas zmeny liečby z Rivaroxabanu Teva GmbH na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Je potrebné upozorniť na to, že Rivaroxaban Teva GmbH môže prispievať ku zvýšeniu INR.

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z Rivaroxabanu Teva GmbH na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do $INR \geq 2,0$. Počas prvých dvoch dní zmeny liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom nasleduje dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú Rivaroxaban Teva GmbH aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Rivaroxabanu Teva GmbH. Po ukončení liečby Rivaroxabanom Teva GmbH sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Rivaroxaban Teva GmbH

U pacientov súbežne dostávajúcich parenterálne antikoagulancium sa má ukončiť podávanie parenterálneho antikoagulancia a začať liečba Rivaroxabanom Teva GmbH 0 až 2 hodiny predtým, ako sa má podať ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnych heparínov) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

Zmena liečby z Rivaroxabanu Teva GmbH na parenterálne antikoagulancia

Prvá dávka parenterálneho antikoagulancia sa má podať v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka Rivaroxabanu Teva GmbH.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) naznačujú, že sú signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu.

U týchto pacientov sa má preto Rivaroxaban Teva GmbH užívať 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 závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2),

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 2,5 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg tablety sa preto neodporúčajú používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxaban Teva GmbH je na perorálne použitie.

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

Rozdrvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu Teva GmbH tesne pred podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablkovom pyré a podať perorálne.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

výnimkou osobitných okolností pri zmene antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

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

Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým typom 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 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 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 dvakrát denne, skúmali v kombinácii s antiagreganciou ASA samostatne alebo ASA a krátkodobé podávanie klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje, 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 antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické sledovanie.

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, u pacientov užívajúcich Rivaroxaban Teva GmbH je potrebné pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu Rivaroxabanom Teva GmbH je potrebné pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

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

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto má byť užívanie Rivaroxabanu Teva GmbH v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania v rovnováhe s prínosom v oblasti prevencie aterosklerotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo sledovať kvôli prejavom a príznakom krvácaných komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť ku hľadaniu zdroja krvácania.

Hoci liečba rivaroxabánom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabánu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo

výnimočných situáciách, keď 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 so závažnou 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 Rivaroxaban Teva GmbH používať s opatnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa použitie neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Interakcie s inými liekmi

Užívanie Rivaroxabanu Teva GmbH 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-glykoproteínu (P-gp), a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (*nonsteroidal antiinflammatory 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 možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pacienti liečení Rivaroxabanom Teva GmbH 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 krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná závažná arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým 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,
- pacienti s CAD so závažným symptomatickým zlyhávaním srdca. Údaje zo štúdie naznačujú, že takíto pacienti môžu mať menší prínos z liečby rivaroxabanom (pozri časť 5.1).

Pacienti s rakovinou

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

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

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

Pacienti s ACS

Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg je kontraindikovaný na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonali mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonali mozgovú príhodu alebo TIA, sa skúmalo, ale z 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 príhodu 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 cievnej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu je potrebné vyhnúť sa liečbe rivaroxabánom 2,5 mg.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií, je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím 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 kvôli výskytu prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znecitlivenie alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním rivaroxabánu 2,5 mg a antiagregancií. Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii výrobcu o predpisovaní lieku. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (epidurálnej/spinálnej) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych procedúrach a chirurgických zákrokoch

V prípade potreby vykonania invazívnej procedúry alebo chirurgického zákroku, sa má na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné, užívanie Rivaroxabanu Teva GmbH 2,5 mg ukončiť najmenej 12 hodín pred zákrokom. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný

účinkov nie je žiaduci, inhibítory agregácie trombocytov sa majú podľa pokynov preskripčnej informácie výrobcu prestať užívať.

Ak procedúru nie je možné oddialiť, je potrebné zhodnotiť zvýšené riziko krvácania oproti naliehavosti zákroku. Po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Rivaroxabanom Teva GmbH za predpokladu, že to klinický stav umožňuje a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátne hemostáza (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení lieku 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). Predpokladá sa, že pacienti majú najvyššie riziko vzniku týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba rivaroxabánom ukončiť.

Informácia o pomocných látkach

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa užívanie Rivaroxabanu Teva GmbH 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 závažnou 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. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

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

Antikoagulancia

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

NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) a inhibítormi agregácie trombocytov, pretože tieto lieky obvykle 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. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách so súbežným užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

Warfarín

Zmena liečby pacienta z warfarínu, antagonistu vitamínu K (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxabán (20 mg) alebo z rivaroxabánu (20 mg) na warfarín (INR 2,0 až 3,0) zvýšila protrombínový čas/INR (Neoplastín) 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 zmeny liečby požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, môžu sa použiť test 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 zmeny liečby, je možné použiť meranie INR pri C_{trough} rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibitor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP, ako je CYP3A4. Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (pozri časť 4.2).

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rivaroxaban Teva GmbH má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Boli hlásené nežiaduce reakcie ako synkopa (frekvencia: menej časté) a závrat (frekvencia: časté) (pozri časť 4.8). Pacienti pociťujúci tieto nežiaduce reakcie nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť rivaroxabánu sa hodnotila v trinástich pivotných štúdiách fázy III (pozri tabuľku 1). Celkom 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy III a 488 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický 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 dni: 20 mg; po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg v uvedenom poradí súbežne podávaných s ASA alebo s ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

* pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

** zo štúdie VOYAGER PAD

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

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

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

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevencia venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevencia cievnej mozgovej príhody asystémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevencia arterotrombotických 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 krvácavé príhody.

- ** V štúdiu COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.
- *** Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.
- # Zo štúdie VOYAGER PAD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Všetky hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou u dospelých pacientov v klinických štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III u pediatrických pacientov

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopénia			
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktické reakcie, 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				
krvácanie z nosa, hemoptýza			eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho	sucho v ústach			

traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A				
Poruchy pečene a žľazových 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 nepohody (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 chirurgickom zákroku (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, sekrécia z 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 do 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.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Liečba krvácania“). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s liečbou VKA, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t. j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Okrem dodatočného klinického sledovania, je preto vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môže byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou závažnou artériovou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo *angina pectoris*.

V súvislosti s rivaroxabánom boli hlásené známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je kompartment syndróm a zlyhanie obličiek z dôvodu perfúzie alebo nefropatie súvisiace s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené 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 „Liečba 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 pre andexanet alfa).

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

Liečba 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). Liečba má byť individuálna 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 so zaistením kontroly krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné deriváty (erytrocytárna masa alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie 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 veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Môže sa zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania sa má podľa lokálnej dostupnosti zvážiť konzultácia 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 Neoplastín. Iné reagencie by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulantium.

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

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky; neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážanlivosti. 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 bezpečnosťACS

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

Obe schémy užívania rivaroxabánu, 2,5 mg dvakrát denne a 5 mg dvakrát denne, boli účinné pri ďalšom znižovaní výskytu kardiovaskulárnych príhod 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 aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS so zvýšenými kardiálnymi biomarkermi, odporúča užívanie 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA plus klopidogrel alebo tiklopidín.

V porovnaní s placebom, rivaroxabán významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ (KV) kardiovaskulárneho úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol čoskoro, znížením KV úmrtia a IM a dostavil sa konštantný liečebný účinok počas celej doby liečby (pozri tabuľku 4 a obrázok 1). Významne sa znížil aj prvý sekundárny koncový ukazovateľ (úmrtie zo všetkých príčin, IM alebo cievna mozgová príhoda). Ďalšia retrospektívna analýza ukázala nominálne významný pokles výskytu stentu trombózy v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (*non-coronary artery bypass graft* (CABG) TIMI príhody so závažným krvácaním) 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 krvácaných príhod, 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 cievnej 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 fázy III štúdie ATLAS ACS 2 TIMI 51

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Dávka liečby	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne N = 5 114 n (%) poměr rizika (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 %)
Smrť zo všetkých príčin, IM alebo	320 (6,3 %)	386 (7,5 %)

cievna mozgová príhoda	0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	
Kardiovaskulárna smrť	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrť 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) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)
b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota
* štatisticky superiórne
** nominálne významné

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

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom podstupujúci PCI ^{a)}	
Dávka liečby	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 %)
Smrť 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) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)
b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota
** nominálne významné

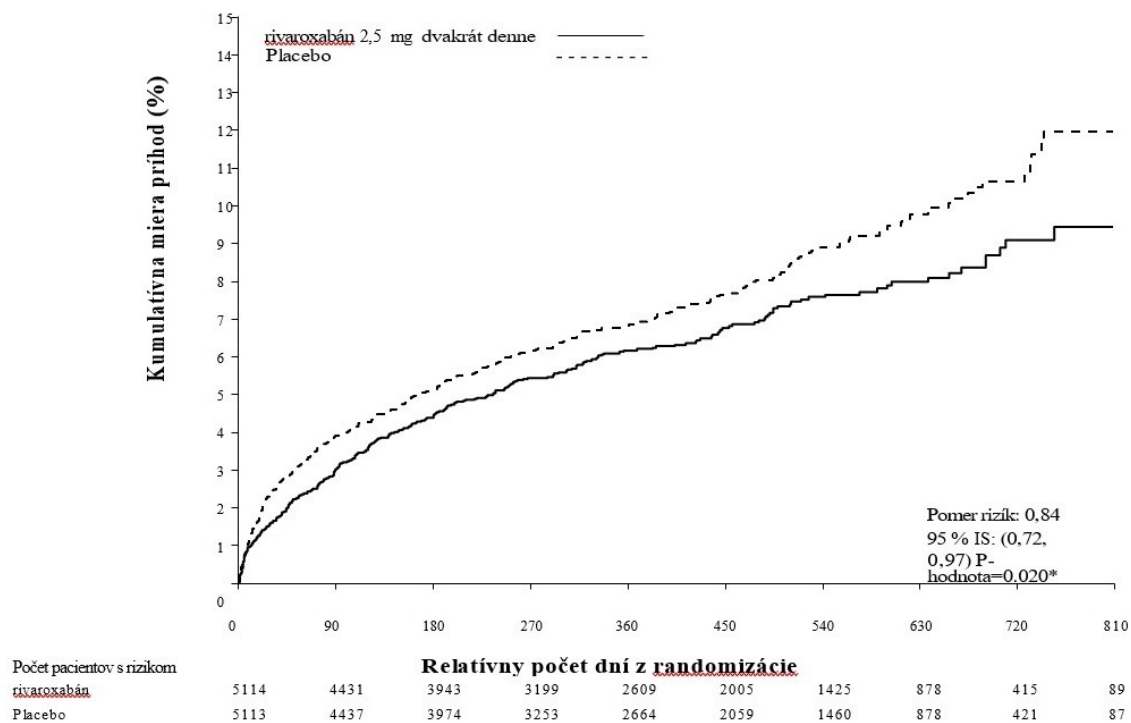
Tabuľka 6: Výsledky bezpečnosti z fázy III štúdie ATLAS ACS 2 TIMI 51

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Dávka liečby	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne N = 5 115 n (%) HR (95% IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N = 5 125 n (%)
Non-CABG TIMI závažné 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 liečivami	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 pre hodnotenie bezpečnosti, na liečbe
b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota
* štatisticky významné

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



CAD/PAD

V štúdií COMPASS fázy III (27 395 pacientov, 78,0 % mužov, 22,0 % žien) sa u pacientov s CAD alebo symptomatickým PAD 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 placeba.

Pacienti s CAD mali CAD postihujúce viacero ciev a/alebo už prekonali 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 mali intermitentnú klaudikáciu s pomerom medzi krvným tlakom nameraným na členku a na paži < 0,90 a/alebo významnou stenózou periférnej artérie, alebo predchádzajúcou revaskularizáciou krčnej tepny alebo asymptomatickou stenózou krčnej tepny ≥ 50 %.

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

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

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

Pre primárny ukazovateľ účinnosti bol pozorovaný prínos rivaroxabánu v dávke 2,5 mg dvakrát denne a ASA v dávke 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 závažnom krvácaní podľa upravených kritérií ISTH bolo pozorované zvýšenie rizika 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 v dávke 40 mg jedenkrát denne k antitrombotickej liečbe v štúdiu u pacientov bez klinickej potreby inhibítora protónovej pumpy nepreukázalo žiadny prínos v prevencii príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu (t. j. kombinácia príčin krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu, ulcerácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu, alebo obštrukcia alebo perforácia v hornej časti gastrointestinálneho traktu); miera výskytu 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 z fázy III štúdie COMPASS

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
Dávka liečby	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126			
	Pacienti s udalosťami	KM %	Pacienti s udalosťami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota ^{b)}
Cievna 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*
- cievna 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 (0,64; 0,96)	p = 0,02053

Celková mortalita	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 celej liečenej populácie, 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 z fázy III štúdie COMPASS

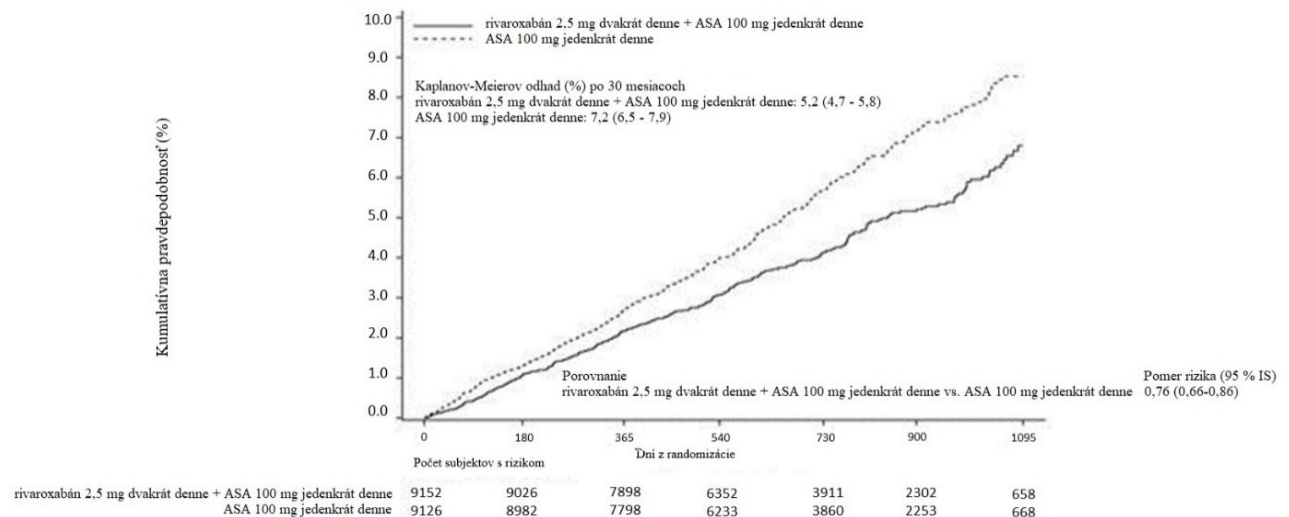
Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Dávka liečby	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126 n (kumul. riziko %)	Pomer rizika (95 % IS) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Fatálne krvácavé príhody	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 celej liečenej populácie, primárne analýzy

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

IS: interval spoľahlivosti; kumul. 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, MI, KV úmrtie) v štúdiu COMPASS



IS: interval spoľahlivosti

Pacienti po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD

V pivotnom, dvojito zaslepenom skúšaní fázy III **VOYAGER PAD**, bolo 6 564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii procedúre dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahŕňajúcej hybridné procedúry) z dôvodu symptomatického PAD náhodne priradených v pomere 1:1 do jednej z dvoch skupín antitrombotickej liečby: rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne alebo ASA 100 mg jedenkrát denne. Pacienti mohli dodatočne dostávať štandardnú dávku klopido-grelu jedenkrát denne po dobu až 6 mesiacov. Cieľom štúdie bolo preukázanie účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu s ASA v prevencii infarktu myokardu, ischemických cievnych mozgových príhod, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischemie alebo veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou u pacientov po nedávnych úspešných revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD. Zaradení boli pacienti vo veku ≥ 50 rokov s dokumentovaným stredne závažným až závažným symptomatickým aterosklerotickým PAD dolnej končatiny so všetkými nasledujúcimi dôkazmi: klinické (t. j. funkčné obmedzenia), anatomické (t. j. dôkaz zobrazením PAD od distálnej po vonkajšiu bedrovú artériu) a hemodynamické (členkovo-ramenný index [Ankle-Brachial-Index, ABI] $\leq 0,80$ alebo prstovo-ramenný index [Toe-Brachial-Index, TBI] $\leq 0,60$ u pacientov bez revaskularizácie končatiny v anamnéze alebo ABI $\leq 0,85$ alebo TBI $\leq 0,65$ u pacientov s revaskularizáciou končatiny v anamnéze). Pacienti, ktorí potrebovali duálnu antiagregačnú liečbu po dobu > 6 mesiacov alebo akúkoľvek dodatočnú antiagregačnú liečbu inú ako ASA a klopido-grel 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 indexu revaskularizácie do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné procedúry). Celkom 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopido-grelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa študijného protokolu sa mohla študijná liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej, kvalifikačnej revaskularizácii a akonáhle bola zabezpečená hemostáza. Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne preukázal superioritu v porovnaní so samotnou ASA pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa infarktu myokardu, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischemie a veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou (pozri tabuľku 9). Primárny ukazovateľ bezpečnosti TIMI udalostí závažného krvácania bol zvýšený u pacientov liečených rivaroxabánom a ASA, bez zvýšenia výskytu fatálneho alebo intrakraniálneho krvácania (pozri tabuľku 10). Sekundárne ukazovatele bezpečnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}
-------------------	--

Dávka liečby	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 286 n (kum. riziko %) ^{e)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 278 n (kum. riziko %) ^{e)}	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 končatinová ischémia ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Veľká amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
Neplánovaný index revaskularizácie končatiny pre rekurentnú končatinovú ischémiu	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizácia pre koronárnu alebo periférnu príčinu (niektorá z dolných končatín) trombotickej povahy	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Celková mortalita	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Príhody VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy; posudzované ICAC.

^{b)} Kompozit z IM, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia (KV úmrtie a neznáma príčina úmrtia), akútnej končatinovej ischémie a veľkej amputácie vaskulárnej etiológie.

^{c)} V analýze sa zohľadnil len prvý výskyt príhody ukazovateľa v rámci rozsahu údajov u osoby.

^{d)} HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogetu s liečbou ako jediným kovariantom.

^{e)} Jednostranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidogetu s liečbou ako faktorom.

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

* Zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

ALI: akútna končatinová ischémia (*acute limb ischaemia*), IS: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*).

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}
-------------------	--

Dávka liečby	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 závažné krvácanie (CABG / non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniálne krvácanie	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH závažné krvácanie	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Nefatálne krvácanie do kritického orgánu	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH klinicky významné nezávažné krvácanie	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

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

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

^{c)} HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidoogrelu s liečbou ako jediným kovariantom.

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

CAD so zlyhávaním srdca

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so zlyhávaním srdca a závažným ochorením koronárnych artérií (CAD) po hospitalizácii dekompenzovaného zlyhávania srdca (*heart failure*, HF), ktorí boli náhodne zaradení do jednej z dvoch liečebných skupín: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (N = 2 507) alebo placebom (N = 2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní. Pacienti museli mať symptomatické 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 (*New York Heart Association*) triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t. j. zloženého ukazovateľa úmrtia zo všetkých príčin, IM (infarkt myokardu) alebo CMP (cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebom s HR = 0,94 (95 % IS 0,84-1,05), p = 0,270. Pri všetkých príčinách úmrtia nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebom 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) bola 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. združené fatálne krvácanie alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytlo u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR = 0,80; 95 % IS 0,43-1,49; p=0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu závažného ISTH krvácania v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (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 závažným zlyhávaním srdca bol liečebný účinok pre podskupinu štúdie COMPASS podobný ako v prípade celej populácie v štúdiu (pozri časť CAD/PAD).

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických 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 klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach rivaroxabán vykazuje absorpciu limitovanú rozpúšťaním so zníženou biologickou dostupnosťou a zníženú rýchlosť absorpcie so zvyšujúcou sa dávkou. Toto je výraznejšie v stave nalačno ako v stave po jedle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredného rozsahu s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa rivaroxabán vo forme granulátu uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami pri tabletách. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnej časti hrubého čreva. Preto je potrebné vyhnúť sa 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}) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne vo forme rozdrvených tabliet rozmiešaných v jablkovom pyré alebo ako suspenzia vo vode a podávaná pomocou žalúdočnej sondy, následne s podaním tekutého jedla sa porovnávala s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu závislého od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať aj 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 metabolickej premene, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie.

Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolyza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka *breast cancer resistance protein*).

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

Staršie osoby

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 bielej rasy, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami alebo Číňanmi.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou podľa Childa-Pugha ako typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou podľa Childa-Pugha ako typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu 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 typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U osôb s miernou (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min), stredne závažnou (klírens

kreatinínu 30 - 49 ml/min) a závažnou (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 výraznejšie. U osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou 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 užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov dostávajúcich rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne na prevenciu aterotrombotických príhod po akútnom koronárnom syndróme bol geometrický priemer koncentrácií (90 % predikčný interval) 2-4 hodiny a približne 12 hodín po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálnu a minimálnu koncentráciu počas dávkovacieho intervalu) 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 cieľovými ukazovateľmi PD (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 - 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje PT lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa hodnoty výrazne odlišovali. Keď sa použil na PT Neoplastín, východisková hodnota PT bola asi 13 s a odchýlky boli 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 samíc. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácavé komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé škvrny na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatálnej a postnatálnej 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

laurylsíran sodný

mikrokryštalická celulóza

hypromelóza

sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal:

polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety:

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/Al perforované blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 a 196x1 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom.

Každé balenie obsahuje jednu fľašu so 100 filmom obalenými tabletami alebo jednu fľašu s 200 filmom obalenými tabletami, alebo dve fľaše, z ktorých každá obsahuje 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú výživovú sondu po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečivu. Po podaní 2,5 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0345/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026