

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Xiltess 15 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhle bikonvexné červenohnedé filmom obalené tablety s označením E843 na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s priemerom približne 8,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### *Dospelí*

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

Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých. (Pozri časť 4.4. pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

##### Pediatrická populácia

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých*

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

Liečba Xiltessom má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

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

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

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia rekurencie DVT a PE dávkou 20 mg jedenkrát denne.

U pacientov s DVT alebo PE vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zvážiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

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

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

Aby sa po 21. dni liečby zabezpečil prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie rivaroxabánu na úvodnú liečbu DVT/PE (na trhu pod inými obchodnými názvami).

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1. – 21. deň), pacient má okamžite užiť Xiltess, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Xiltessu denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania na nasledujúci deň.

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

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

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

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

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

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

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

podporovali zníženie dávky po 6 mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

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

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

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

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

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

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

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Xiltessom na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do INR  $\geq 2,0$ . Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi testovaním INR. Počas obdobia keď pacienti užívajú Xiltess aj VKA sa INR nemá testovať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Xiltessu. Po ukončení liečby Xiltessom sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti:*

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

#### *Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xiltess*

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

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

Ukončíte liečbu Xiltessom a podajte prvú dávku parenterálneho antikoagulancia v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Xiltessu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Dospelí:

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

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

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

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

#### Pediatrická populácia:

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

#### Porucha funkcie pečene

Xiltess je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2). U detí s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka stanoví na základe telesnej hmotnosti.

#### Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

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

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofágovou echokardiografiou (TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba Xiltessom sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že každý pacient podstupujúci kardioverziu užil Xiltess tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

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

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú perorálnu antikoaguláciu a ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (alebo 10 mg rivaroxabánu jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y<sub>12</sub> maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

### *Pediatrická populácia*

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

### Spôsob podávania

#### Dospelí

Na perorálne použitie.

Xiltess 15 mg filmom obalené tablety sa majú užiť s jedlom (pozri časť 5.2).

#### *Drvenie tabliet*

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

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

#### Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou od 30 kg do 50 kg

Xiltess je na perorálne použitie. Pacientom treba odporučiť, aby prehltli tabletu s tekutinou. Má sa tiež užívať s jedlom (pozri časť 5.2). Tablety sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.

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

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

#### *Drvenie tabliet*

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa má použiť rivaroxabán granulát na perorálnu suspenziu.

Ak nie je okamžite dostupná perorálna suspenzia a ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabánu, majú sa podať 15 mg alebo 20 mg tablety rozdrvené a rozmiešané vo vode alebo v jablčnom pyré tesne pred použitím a perorálnym podaním.

Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastrickou alebo gastrickou vyživovacou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran-etexilát, apixabán, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

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

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

##### Riziko hemorágie

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

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

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácajúcich komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

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

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

##### Pediatrická populácia

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

##### Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má Xiltess používať s opatrnosťou.

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

##### Interakcie s inými liekmi

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

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory

spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

#### Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

#### Pacienti s rakovinou

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

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

#### Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR).

U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neskúmali. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by preukázali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xiltessom neodporúča.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne 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 s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

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

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

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

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často

sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologických funkcií, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprophylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg rivaroxabánu.

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

Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností rivaroxabánu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabánu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín.

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

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

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

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, liečba Xiltessom 15 mg sa má ukončiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred zákrokom a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xiltessom, za predpokladu, že to klinický stav dovoľí a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátne hemostáza (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

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

#### Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby.

Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba plŕuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba rivaroxabánom ukončiť.

#### Informácie o pomocných látkach

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  rivaroxabánu so významnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Xiltessu neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo

azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítory proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

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

#### 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 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 i napriek tomu sa môžu vyskytnúť jednotlivci s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

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

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

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 používania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných

skupinách so súbežným užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

#### Warfarín

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

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

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

#### Induktory CYP3A4

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

#### Iné súbežné liečby

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

#### Laboratórne parametre

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

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

#### Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

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

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Prehľad bezpečnostného profilu

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

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

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

| Indikácia                                                                                                                                                      | Počet pacientov* | Celková denná dávka                                                                                                                                          | Maximálna dĺžka liečby |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Prevenia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu      | 6 097            | 10 mg                                                                                                                                                        | 39 dní                 |
| Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením                                                                                                                  | 3 997            | 10 mg                                                                                                                                                        | 39 dní                 |
| Liečba a prevencia rekurencie hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)                                                                            | 6 790            | 1. – 21. deň: 30 mg<br>22. deň a nasledujúce: 20 mg<br>Po najmenej 6 mesiacoch: 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            |
| Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení                                                   | 7 750            | 20 mg                                                                                                                                                        | 41 mesiacov            |
| Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)                                                                | 10 225           | 5 mg alebo 10 mg resp., súbežne užívaných s ASA alebo s ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom                                                        | 31 mesiacov            |
| Prevenia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD                                                                                                       | 18 244           | 5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne                                                                                                                      | 47 mesiacov            |
|                                                                                                                                                                | 3 256**          | 5 mg spolu s ASA                                                                                                                                             | 42 mesiacov            |

\* Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

\*\* Zo štúdie VOYAGER PAD

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

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

| Indikácia                                                                                                                                                        | Akkoľvek krvácanie                     | Anémia                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Prevenencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu       | 6,8 % pacientov                        | 5,9 % pacientov                           |
| Prevenencia venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením                                                                                           | 12,6 % pacientov                       | 2,1 % pacientov                           |
| Liečba a prevenencia rekurencie DVT a PE                                                                                                                         | 23 % pacientov                         | 1,6 % pacientov                           |
| Liečba VTE a prevenencia 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                           |
| Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení                                                  | 28 na 100 pacientorokov                | 2,5 na 100 pacientorokov                  |
| Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS                                                                                               | 22 na 100 pacientorokov                | 1,4 na 100 pacientorokov                  |
| Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD                                                                                                      | 6,7 na 100 pacientorokov               | 0,15 na 100 pacientorokov**               |
|                                                                                                                                                                  | 8,38 na 100 pacientorokov <sup>#</sup> | 0,74 na 100 pacientorokov*** <sup>#</sup> |

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

\*\* V štúdií COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

\*\*\* Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.

<sup>#</sup> Zo štúdie VOYAGER PAD.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

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

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

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ),

neznáme (z dostupných údajov)

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

| Časté                                                 | Menej časté                                                                       | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|---------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>            |                                                                                   |           |                 |         |
| Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov) | Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) <sup>A</sup> , trombocytopenia |           |                 |         |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                     |                                                                                   |           |                 |         |
|                                                       | Alergická                                                                         |           | Anafylaktické   |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                          | reakcia,<br>alergická<br>dermatitída,<br>angioedém<br>a alergický<br>edém                                                                  |                                                                                                                                                                            | reakcie, vrátane<br>anafylaktického<br>šoku                                                 |  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Závrat, bolesť hlavy                                                                                                                                                                                                                                     | Cerebrálna<br>a intrakraniálna<br>hemorágia,<br>synkopa                                                                                    |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy oka</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Krvácanie do oka<br>(vrátane<br>konjunktiválnej<br>hemorágie)                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                          | Tachykardia                                                                                                                                |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy ciev</b>                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Hypotenzia,<br>hematóm                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Krvácanie z nosa,<br>hemoptýza                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            | Eozinofilová<br>pneumónia                                                                   |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Krvácania z d'asien,<br>krvácanie do<br>gastrointestinálneho<br>traktu (vrátane<br>krvácania<br>z konečníka), bolesť<br>brucha a bolesť<br>v gastrointestinálnom<br>trakte, dyspepsia,<br>nauzea, zápcha <sup>A</sup> ,<br>hnačka, vracanie <sup>A</sup> | Sucho v ústach                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Zvýšené<br>transaminázy                                                                                                                                                                                                                                  | Porucha funkcie<br>pečene, zvýšený<br>bilirubín,<br>zvýšená<br>alkalická<br>fosfatáza<br>v krvi <sup>A</sup> , zvýšená<br>GGT <sup>A</sup> | Žltáčka, zvýšený<br>konjugovaný<br>bilirubín (so<br>súbežným<br>zvýšením ALT<br>alebo bez neho),<br>cholestáza,<br>hepatitída (vrátane<br>hepatocelulárneho<br>poškodenia) |                                                                                             |  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |  |
| Pruritus (vrátane<br>menej častých<br>prípado<br>generalizovaného<br>pruritu), vyrážka,<br>ekchymóza,<br>krvácanie do kože<br>a podkožné                                                                                                                 | Žihľavka                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            | Stevensov-<br>Johnsonov<br>syndróm/toxická<br>epidermálna<br>nekrolýza,<br>DRESS<br>syndróm |  |

|                                                                                                                                                                            |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| krvácenie                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>                                                                                                          |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| Bolesť v končatinách <sup>A</sup>                                                                                                                                          | Hemartróza                                                                            | Svalová hemorágia                   |  | Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní                                                                                                                           |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                                                                                                                                   |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie <sup>B</sup> ), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi) |                                                                                       |                                     |  | Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                                                                                                                          |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| Horúčka <sup>A</sup> , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)                                                                            | Pocit choroby (vrátane nevoľnosti)                                                    | Lokalizovaný edém <sup>A</sup>      |  |                                                                                                                                                                       |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                                                                                                                                    |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                            | Zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup> |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>                                                                                                                      |                                                                                       |                                     |  |                                                                                                                                                                       |
| Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany <sup>A</sup>                                                           |                                                                                       | Cievne pseudoaneurizmy <sup>C</sup> |  |                                                                                                                                                                       |

<sup>A</sup>: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového a kolenného kĺbu

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

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

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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t. j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže

v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené.

Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Po rivaroxabáne sa hlásili známe sekundárne komplikácie po závažnom krvácaní, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulantami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Pediatrická populácia

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

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

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

#### Manažment krvácania

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu rekurencie 5/95 percentilu malo PT (Neoplastin) 2 – 4 hodiny po užití tablety (t. j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. Najnižšie hodnoty (8 – 16 h po užití tablety) 5/95 percentilu sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovali v rozsahu od 14 do 24 s, a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18 – 30 h po užití tablety) v rozsahu od 13 do 20 s.

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

V klinickom farmakologickom skúšaní reverzie farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n = 22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastinu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy

pozorovaným u štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombinu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9).

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky; neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. V pivotnom dvojito-zaslepenom skúšaní ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 41 mesiacov.

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

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán noninferioritu pre primárny združený koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby vyskytla cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66 až 0,96,  $p < 0,001$  pre noninferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT, sa primárne príhody vyskytli u 269 pacientov užívajúcich rivaroxabán (2,12 % za rok) a u 306 užívajúcich warfarín (2,42 % za rok) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74 – 1,03,  $p < 0,001$  pre noninferioritu,  $p = 0,117$  pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v Tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0 – 3,0) v priemere 55 % času (medián, 58 %; medzikvartilové rozpätie, 43 – 71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne TTR centra (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ( $p = 0,74$  na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa centra, bola miera pomeru rizika u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom 0,74 (95 % CI, 0,49 – 1,12).

Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné a nežávažné klinicky relevantné udalosti krvácania) boli podobné pre obe liečené skupiny (pozri Tabuľku 5).

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

| Populácia v skúšaní | ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení |                                                     |                                                |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                     | Rivaroxabán<br>20 mg jedenkrát<br>denne (15 mg                          | Warfarín<br>titrovaný na cieľovú<br>hodnotu INR 2,5 | HR (95 % CI)<br>p-hodnota, test<br>superiority |

| <b>Dávka pri liečbe</b>                                                                             | <b>jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)</b> | <b>(terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)</b>  |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                     | <b>Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>                                        | <b>Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b> |                                |
| Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS                                    | 269<br>(2,12)                                                                   | 306<br>(2,42)                            | 0,88<br>(0,74 – 1,03)<br>0,117 |
| Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť                   | 572<br>(4,51)                                                                   | 609<br>(4,81)                            | 0,94<br>(0,84 – 1,05)<br>0,265 |
| Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a infarkt myokardu | 659<br>(5,24)                                                                   | 709<br>(5,65)                            | 0,93<br>(0,83 – 1,03)<br>0,158 |
| Cievna mozgová príhoda                                                                              | 253<br>(1,99)                                                                   | 281<br>(2,22)                            | 0,90<br>(0,76 – 1,07)<br>0,221 |
| Systémová embolizácia nepostihujúca CNS                                                             | 20<br>(0,16)                                                                    | 27<br>(0,21)                             | 0,74<br>(0,42 – 1,32)<br>0,308 |
| Infarkt myokardu                                                                                    | 130<br>(1,02)                                                                   | 142<br>(1,11)                            | 0,91<br>(0,72 – 1,16)<br>0,464 |

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

| <b>Populácia v skúšaní</b>                             | <b>Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsieni<sup>a)</sup></b>                                                           |                                                                                           |                                   |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Dávka pri liečbe</b>                                | <b>Rivaroxabán<br/>20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)</b> | <b>Warfarín<br/>titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)</b> | <b>HR (95 % CI)<br/>p-hodnota</b> |
|                                                        | <b>Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>                                                                                     | <b>Výskyt príhod (100 pacientorokov)</b>                                                  |                                   |
| Závažné a nezávažné klinicky významné krvácané príhody | 1 475<br>(14,91)                                                                                                             | 1 449<br>(14,52)                                                                          | 1,03<br>(0,96 – 1,11)<br>0,442    |
| Závažné krvácané príhody                               | 395<br>(3,60)                                                                                                                | 386<br>(3,45)                                                                             | 1,04<br>(0,90 – 1,20)<br>0,576    |
| Smrť z dôvodu krvácania*                               | 27<br>(0,24)                                                                                                                 | 55<br>(0,48)                                                                              | 0,50<br>(0,31 – 0,79)<br>0,003    |
| Krvácanie do kritických orgánov*                       | 91<br>(0,82)                                                                                                                 | 133<br>(1,18)                                                                             | 0,69<br>(0,53 – 0,91)<br>0,007    |

|                                                                             |                  |                  |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------|
| Intrakraniálne krvácanie*                                                   | 55<br>(0,49)     | 84<br>(0,74)     | 0,67<br>(0,47 – 0,93)<br>0,019 |
| Pokles hemoglobínu*                                                         | 305<br>(2,77)    | 254<br>(2,26)    | 1,22<br>(1,03 – 1,44)<br>0,019 |
| Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek erytrocytovej masy alebo celej krvi* | 183<br>(1,65)    | 149<br>(1,32)    | 1,25<br>(1,01 – 1,55)<br>0,044 |
| Nezávažné klinicky významné krvácavé príhody                                | 1,185<br>(11,80) | 1,151<br>(11,37) | 1,04<br>(0,96 – 1,13)<br>0,345 |
| Všetky príčiny smrti                                                        | 208<br>(1,87)    | 250<br>(2,21)    | 0,85<br>(0,70 – 1,02)<br>0,073 |

a) Populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

\* Nominálne významné

Okrem klinického skúšania fázy III ROCKET AF bolo uskutočnené prospektívne, jednoramenné, postregistračné, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 704 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V skúšaní XANTUS bolo priemerné CHADS<sub>2</sub> skóre 1,9 a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickom skúšaní ROCKET AF. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,1 prípadov na 100 pacientorokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené u 0,2 prípadov na 100 pacientorokov a intrakraniálne krvácanie u 0,4 prípadov na 100 pacientorokov. Cievna mozgová príhoda alebo systémová embolizácia mimo CNS boli hlásené u 0,8 prípadov na 100 pacientorokov.

Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

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

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí mali naplánovanú kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnilo prospektívne, randomizované, otvorené, multicentrické, exploratívne skúšanie (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofágovou echokardiografiou (1 – 5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky cievne mozgové príhody, tranzitórny ischemický atak, systémová embolizácia mimo CNS, infarkt myokardu (MI) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov užívajúcich rivaroxabán (n = 978) a u 5 (1,0 %) pacientov užívajúcich VKA (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15 – 1,73; modifikovaná ITT populácia). Základný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácanie) sa vyskytlo u 6 (0,6 %) pacientov užívajúcich rivaroxabán (n = 988) a u 4 (0,8 %) pacientov užívajúcich VKA (n = 499), (RR 0,76; 95 % CI 0,21 – 2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Toto exploratívne skúšanie preukázalo

porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

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

Randomizované, otvorené multicentrické klinické skúšanie (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnilo u 2 124 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu z dôvodu primárneho aterosklerotického ochorenia s cieľom porovnať bezpečnosť dvoch liečebných režimov s rivaroxabánom a jedného s VKA. Pacienti boli náhodne zaradení v pomere 1:1:1 na celkovo 12-mesačnú liečbu. Pacienti s cievnou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom v anamnéze boli vylúčení.

Skupina 1 dostávala 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (10 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) súbežne s inhibítorom P2Y12. Skupina 2 dostávala 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne s DAPT (duálna antiagregačná liečba, t. j. klopido-rel 75 mg [alebo alternatívny inhibítor P2Y12] spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej [ASA]) po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie 15 mg rivaroxabánu (alebo 10 mg u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) jedenkrát denne spolu s nízkou dávkou ASA. Skupina 3 dostávala upravenú dávku VKA spolu s DAPT po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie upravenej dávky VKA spolu s nízkou dávkou ASA.

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa, klinicky významných krvácaných príhod, nastal u 109 subjektov (15,7 %) v skupine 1, u 117 subjektov (16,6 %) v skupine 2 a u 167 subjektov (24,0 %) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47 – 0,76,  $p < 0,001$  a HR 0,63; 95 % CI, 0,50 – 0,80,  $p < 0,001$ ). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, CV úmrtia, MI alebo cievnej mozgovej príhody) nastal u 41 subjektov (5,9 %) v skupine 1, 36 subjektov (5,1 %) v skupine 2 a 36 subjektov (5,2 %) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácaných príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu.

Hlavným cieľom klinického skúšania PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu na začiatočnú a na pokračujúcu liečbu akútnej DVT a PE a na prevenciu rekurencie.

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

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

Na začiatočnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania na liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola až do 3, 6, 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim.

Ako začiatočná 3-týždňová liečba akútnej PE sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

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

V skúšaní Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozitná rekurencia DVT, PE nekončiaca smrťou a mortalita zo všetkých príčin.

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

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia.

V skúšaní Einstein DVT (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p < 0,0001$  (test noninferiority); pomer rizík: 0,680 (0,443 až 1,042),  $p = 0,076$  (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s mierou rizika 0,67 (95 % CI: 0,47 – 0,95), nominálna hodnota  $p$ ,  $p = 0,027$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času pre priemerné trvanie liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času u skupín so zámerom terapie na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ( $p = 0,932$  na interakciu). V rámci najvyššieho terciľu podľa centra, bol pomer rizík u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % CI: 0,35 – 1,35).

Pomer incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaných príhod) ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

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

| <b>Populácia v skúšaní</b>                                 | <b>3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou</b> |                                                                             |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dávkovanie pri liečbe a dĺžka liečby</b>                | <b>Rivaroxabán<sup>a)</sup><br/>3, 6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 1 731</b>   | <b>Enoxaparín/VKA<sup>b)</sup><br/>3, 6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 1 718</b> |
| Symptomatický rekurentný VTE*                              | 36<br>(2,1 %)                                                              | 51<br>(3,0 %)                                                               |
| Symptomatická rekurentná PE                                | 20<br>(1,2 %)                                                              | 18<br>(1,0 %)                                                               |
| Symptomatická rekurentná DVT                               | 14<br>(0,8 %)                                                              | 28<br>(1,6 %)                                                               |
| Symptomatická PE a DVT                                     | 1<br>(0,1 %)                                                               | 0                                                                           |
| Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE            | 4<br>(0,2 %)                                                               | 6<br>(0,3 %)                                                                |
| Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody | 139<br>(8,1 %)                                                             | 138<br>(8,1 %)                                                              |
| Závažné krvácané príhody                                   | 14                                                                         | 20                                                                          |

|                                                                                                               | (0,8 %) | (1,2 %) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne              |         |         |
| b) Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA                                            |         |         |
| * $p < 0,0001$ (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (superiorita) |         |         |

V skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p = 0,0026$  (test noninferiority); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 (95 % CI: 0,633 – 1,139), nominálna  $p$  hodnota  $p = 0,275$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozmedzia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času u skupín so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 – 3,0), v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ( $p = 0,082$  pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centra, bola miera rizík pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaných príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2 405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2 405)) s HR 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

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

| Populácia v skúšaní                                        | 4 832 pacientov so symptomatickou akútnou plúcnou embóliou       |                                                                     |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Dávkovanie a dĺžka liečby                                  | Rivaroxabán <sup>a)</sup><br>3, 6 alebo 12 mesiacov<br>n = 2 419 | Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 alebo 12 mesiacov<br>n = 2 413 |
| Symptomatický rekurentný VTE*                              | 50<br>(2,1 %)                                                    | 44<br>(1,8 %)                                                       |
| Symptomatická rekurentná PE                                | 23<br>(1,0 %)                                                    | 20<br>(0,8 %)                                                       |
| Symptomatická rekurentná DVT                               | 18<br>(0,7 %)                                                    | 17<br>(0,7 %)                                                       |
| Symptomatická PE a DVT                                     | 0                                                                | 2<br>( $< 0,1$ %)                                                   |
| Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE            | 11<br>(0,5 %)                                                    | 7<br>(0,3 %)                                                        |
| Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody | 249<br>(10,3 %)                                                  | 274<br>(11,4 %)                                                     |
| Závažné krvácané príhody                                   | 26<br>(1,1 %)                                                    | 52<br>(2,2 %)                                                       |

- a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne
- b) Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA
- \*  $p < 0,0026$  (noninferiorita s vopred určeným pomerom rizík 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Bola uskutočnená vopred určená spoločná analýza výsledkov skúšaní Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 8).

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III**

| Populácia v skúšaní       | 8 281 pacientov s akútnou symptomatickou DVT alebo PE |                              |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| Dávkovanie a dĺžka liečby | Rivaroxabán <sup>a)</sup>                             | Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> |

|                                                            | <b>3, 6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 4 150</b> | <b>3, 6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 4 131</b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Symptomatický rekurentný VTE*                              | 86<br>(2,1 %)                               | 95<br>(2,3 %)                               |
| Symptomatická rekurentná PE                                | 43<br>(1,0 %)                               | 38<br>(0,9 %)                               |
| Symptomatická rekurentná DVT                               | 32<br>(0,8 %)                               | 45<br>(1,1 %)                               |
| Symptomatická PE a DVT                                     | 1<br>( $< 0,1$ %)                           | 2<br>( $< 0,1$ %)                           |
| Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE            | 15<br>(0,4 %)                               | 13<br>(0,3 %)                               |
| Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácané príhody | 388<br>(9,4 %)                              | 412<br>(10,0 %)                             |
| Závažné krvácané príhody                                   | 40<br>(1,0 %)                               | 72<br>(1,7 %)                               |

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA

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

Vopred preddefinovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa v súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), nominálna  $p$  hodnota  $p = 0,0244$ ).

V skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán superiorný voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácaných príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nežávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

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

| <b>Populácia v skúšaní</b>                       | <b>1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu</b> |                                                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Dávka a dĺžka liečby</b>                      | <b>Rivaroxabán<sup>a)</sup><br/>6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 602</b>                                 | <b>Placebo<br/>6 alebo 12 mesiacov<br/>n = 594</b> |
| Symptomatický rekurentný VTE*                    | 8<br>(1,3 %)                                                                                        | 42<br>(7,1 %)                                      |
| Symptomatická rekurentná PE                      | 2<br>(0,3 %)                                                                                        | 13<br>(2,2 %)                                      |
| Symptomatická rekurentná DVT                     | 5<br>(0,8 %)                                                                                        | 31<br>(5,2 %)                                      |
| Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE | 1<br>(0,2 %)                                                                                        | 1<br>(0,2 %)                                       |
| Závažné krvácané príhody                         | 4<br>(0,7 %)                                                                                        | 0<br>(0,0 %)                                       |
| Klinicky významné nežávažné krvácané príhody     | 32<br>(5,4 %)                                                                                       | 7<br>(1,2 %)                                       |

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 10) boli rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiorne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ

bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

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

| Populácia v skúšaní                                                                                | 3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu |                                                |                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Dávka liečby                                                                                       | Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne<br>n = 1 107                                      | Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne<br>n = 1 127 | ASA 100 mg jedenkrát denne<br>n = 1 131 |
| Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]                                                     | 349 [189 – 362] dní                                                                 | 353 [190 – 362] dní                            | 350 [186 – 362] dní                     |
| Symptomatický rekurentný VTE                                                                       | 17<br>(1,5 %)*                                                                      | 13<br>(1,2 %)**                                | 50<br>(4,4 %)                           |
| Symptomatická rekurentná PE                                                                        | 6<br>(0,5 %)                                                                        | 6<br>(0,5 %)                                   | 19<br>(1,7 %)                           |
| Symptomatická rekurentná DVT                                                                       | 9<br>(0,8 %)                                                                        | 8<br>(0,7 %)                                   | 30<br>(2,7 %)                           |
| Smrteľná PE/smŕť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE                                                    | 2<br>(0,2 %)                                                                        | 0<br>(0,0 %)                                   | 2<br>(0,2 %)                            |
| Symptomatický rekurentný VTE, MI, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS | 19<br>(1,7 %)                                                                       | 18<br>(1,6 %)                                  | 56<br>(5,0 %)                           |
| Závažné krvácané príhody                                                                           | 6<br>(0,5 %)                                                                        | 5<br>(0,4 %)                                   | 3<br>(0,3 %)                            |
| Klinicky významné nežávažné krvácané príhody                                                       | 30<br>(2,7)                                                                         | 22<br>(2,0)                                    | 20<br>(1,8)                             |
| Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)                       | 23<br>(2,1 %) <sup>+</sup>                                                          | 17<br>(1,5 %) <sup>++</sup>                    | 53<br>(4,7 %)                           |

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

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

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III, programu EINSTEIN, bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich rekurentný venózny tromboembolizmus, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % CI 0,40 – 1,50), rekurentnom venóznom tromboembolizme 0,91 (95 % CI 0,54 – 1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % CI 0,24 – 1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

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

symptomatických/klinicky významných VTE/tromboembolických udalostí vedúcich k hospitalizácii bol v rozmedzí od 0,64 (95 % CI 0,40 – 0,97) udalostí na 100 pacientorokov v Spojenom kráľovstve do 2,30 (95 % CI 2,11 – 2,51) udalostí na 100 pacientorokov v Nemecku. Pri krvácaní, ktoré viedlo k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,31 (95 % CI 0,23 – 0,42) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 0,89 (95 % CI 0,67 – 1,17) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,44 (95 % CI 0,26 – 0,74) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,41 (95 % CI 0,31 – 0,54) udalostí na 100 pacientorokov.

#### Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

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

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

Rekurentný VTE sa vyskytol v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický rekurentný VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže na opakovanom zobrazovaní došlo u 128 z 335 pacientov liečených rivaroxabánom a u 43 zo 165 pacientov v skupine s komparátorom. Tieto zistenia

boli vo všeobecnosti podobné medzi všetkými vekovými skupinami. V skupine s rivaroxabánom bolo 119 (36,2 %) detí s akýmkoľvek krvácaním spojeným s liečbou a v skupine s komparátorom bolo 45 (27,8 %) detí.

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

| Príhoda                                                                                                | Rivaroxabán<br>n = 335*                     | Komparátor<br>n = 165*                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)                                                         | 4<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,4 % – 3,0 %)      | 5<br>(3,0 %, 95 % CI<br>1,2 % – 6,6 %)     |
| Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania             | 5<br>(1,5 %, 95 % CI<br>0,6 % – 3,4 %)      | 6<br>(3,6 %, 95 % CI<br>1,6 % – 7,6 %)     |
| Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania | 21<br>(6,3 %, 95 % CI<br>4,0 % – 9,2 %)     | 19<br>(11,5 %, 95 % CI<br>7,3 % – 17,4 %)  |
| Normalizácia na opakovanom zobrazovaní                                                                 | 128<br>(38,2 %, 95 %<br>CI 33,0 % – 43,5 %) | 43<br>(26,1 %, 95 % CI<br>19,8 % – 33,0 %) |
| Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)                     | 4<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,4 % – 3,0 %)      | 7<br>(4,2 %, 95 % CI<br>2,0 % – 8,4 %)     |
| Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia                                                                  | 1<br>(0,3 %, 95 % CI<br>0,0 % – 1,6 %)      | 1<br>(0,6 %, 95 % CI<br>0,0 % – 3,1 %)     |

\*FAS = celková analýza, všetky randomizované deti

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

|                                                                       | Rivaroxabán<br>n = 329*                 | Komparátor<br>n = 162*                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Kompozit: Závažné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti) | 10<br>(3,0 %, 95 % CI<br>1,6 % – 5,5 %) | 3<br>(1,9 %, 95 % CI<br>0,5 % – 5,3 %) |
| Závažné krvácanie                                                     | 0<br>(0,0 %, 95 % CI<br>0,0 % – 1,1 %)  | 2<br>(1,2 %, 95 % CI<br>0,2 % – 4,3 %) |
| Akékoľvek krvácanie spojené s liečbou                                 | 119 (36,2 %)                            | 45 (27,8%)                             |

\*SAF = analýza bezpečnosti, všetky randomizované deti, ktoré dostali aspoň 1 dávku študovanej liečby

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

#### 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 bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické udalosti sa

vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

#### Pediatrická populácia

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

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

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

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

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

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabánu uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles  $C_{max}$  v porovnaní s hodnotami u tablet. 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, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a  $C_{max}$ ) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne, ako podrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo suspenzia vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú skôr aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

#### Pediatrická populácia

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

Xiltess 15 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

#### Distribúcia

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

### Pediatrická populácia

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

### Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu u dospelých podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie.

Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolyza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance 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 jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

### Pediatrická populácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pohlavie*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Rôzne váhové kategórie*

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

#### *Medzietnické rozdiely*

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

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

#### *Porucha funkcie pečene*

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov-Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou Childov-Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xiltess je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 4.3).

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, u dospelých korelovala zvýšená expozícia rivaroxabánu so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne.

Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli výraznejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 – 29 ml/min sa má Xiltess používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

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

#### Farmakokinetické údaje u pacientov

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

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

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

| Časové intervaly |   |                 |   |                |  |  |  |  |
|------------------|---|-----------------|---|----------------|--|--|--|--|
| Jedenkrát denne  | n | 12 – < 18 rokov | n | 6 – < 12 rokov |  |  |  |  |

|                      |          |                          |          |                                |          |                          |          |                                  |
|----------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------------------------|----------|----------------------------------|
| 2,5 – 4 h po podaní  | 171      | 241,5<br>(105 – 484)     | 24       | 229,7<br>(91,5 – 777)          |          |                          |          |                                  |
| 20 – 24 h po podaní  | 151      | 20,6<br>(5,69 – 66,5)    | 24       | 15,9<br>(3,42 – 45,5)          |          |                          |          |                                  |
| <b>Dvakrát denne</b> | <b>n</b> | <b>6 – &lt; 12 rokov</b> | <b>n</b> | <b>2 – &lt; 6 rokov</b>        | <b>n</b> | <b>0,5 – &lt; 2 roky</b> |          |                                  |
| 2,5 – 4 h po podaní  | 36       | 145,4<br>(46,0 – 343)    | 38       | 171,8<br>(70,7 – 438)          | 2        | n.c.                     |          |                                  |
| 10 – 16 h po podaní  | 33       | 26,0<br>(7,99 – 94,9)    | 37       | 22,2<br>(0,25 – 127)           | 3        | 10,7<br>(n.c. – n.c.)    |          |                                  |
| <b>Trikrát denne</b> | <b>n</b> | <b>2 – &lt; 6 rokov</b>  | <b>n</b> | <b>narodenie – &lt; 2 roky</b> | <b>n</b> | <b>0,5 – &lt; 2 roky</b> | <b>n</b> | <b>narodenie – &lt; 0,5 roka</b> |
| 0,5 – 3 h po podaní  | 5        | 164,7<br>(108 – 283)     | 25       | 111,2<br>(22,9 – 320)          | 13       | 114,3<br>(22,9 – 346)    | 12       | 108,0<br>(19,2 – 320)            |
| 7 – 8 h po podaní    | 5        | 33,2<br>(18,7 – 99,7)    | 23       | 18,7<br>(10,1 – 36,5)          | 12       | 21,4<br>(10,5 – 65,6)    | 11       | 16,1<br>(1,03 – 33,6)            |

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ = 0,5 mcg/l).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 – 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom  $E_{max}$ . Pre PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých 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 FK/FD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

#### Pediatrická populácia

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

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

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

Účinky pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickkej aktivity rivaroxabánu. Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa u potkanov pozorovali zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov alebo samíc. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé bodky na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnej a postnatalnej štúdiu u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

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

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

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

Rozdrvené tablety

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

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

28, 42, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v OPA/Al/PVC//Al blistroch zabalených v škatuľke.

Jeden blister obsahuje 10 alebo 14 filmom obalených tabliet v závislosti od veľkosti balenia.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

### Drvenie tabliet

Xiltess sa môže rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú 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 rozdrvených 15 mg alebo 20 mg tabliet Xiltessu má po dávke okamžite nasledovať enterálne podanie stravy.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

16/0128/23-S

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

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024