

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Closderive 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90,82 mg laktózy (vo forme monohydrátu), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Ružová, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s označením „10“ na jednej strane, s priemerom 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenca venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí majú plánovanú operáciu nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu.

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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenca VTE u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

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

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

Ak dôjde k vynechaniu dávky, pacient má okamžite užiť Closderive a potom pokračovať nasledujúci deň v užívaní jedenkrát denne ako predtým.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE

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 závažnou 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 Closderive 10 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť podávanie Closderive 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	Rozpis dávkovania	Celková denná dávka
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	1. – 21. deň	15 mg dvakrát denne	30 mg
	od 22. dňa	20 mg jedenkrát denne	20 mg
Prevencia rekurencie DVT a PE	po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE	10 mg jedenkrát denne alebo 20 mg jedenkrát denne	10 mg alebo 20 mg

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

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Closderive

U pacientov liečených na DVT, PE a na prevenciu rekurencie sa má liečba VKA ukončiť a liečba liekom Closderive sa má začať, keď je INR $\leq 2,5$.

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

Prestavenie z liečby Closderive na antagonistov vitamínu K (VKA)

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

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby Closderive 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 meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú Closderive aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po

predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Closderive. Po ukončení liečby Closderive sa môže vykonať meranie INR, ktorého výsledky budú spoľahlivé, najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Closderive

U pacientov súbežne používajúcich parenterálne antikoagulum ukončíte podávanie parenterálneho antikoagula a začnete liečbu Closderive 0 až 2 hodiny predtým, ako sa mala podať ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnych heparínov) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

Prestavenie z liečby Closderive na parenterálne antikoagulanty

Prvú dávku parenterálneho antikoagula podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Closderive.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

- Na prevenciu VTE u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurencie DVT a PE u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek: pacienti sa majú liečiť dávkou 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie na použitie 15 mg dávky je založené na farmakokinetickom modelovaní a neskúmalo sa v týchto klinických podmienkach (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

Porucha funkcie pečene

Closderive je kontraindikované 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).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Closderive 10 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K

dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Closderive 10 mg tablety neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Closderive je určený na perorálne použitie.

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

Drvenie tabliet

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ktorý 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 aneuryzmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

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

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

Tak ako pri iných antikoagulanciách, pacienti užívajúci Closderive majú byť pozorne sledovaní, či sa u nich neobjavia príznaky krvácania. U pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu Closderive je potrebné pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. krvácanie z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne krvácanie 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 je potrebné starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorým je na prevenciu VTE po plánovanom chirurgickom

zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávané Closderive, to možno vykonať pravidelným lekárskeym vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi má viesť k hľadaniu miesta 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).

Porucha funkcie obličiek

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie Closderive sa neodporúča u pacientov, ktorí sú súbežne systémovo liečení azolovými antimykotikami (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 (pozri časť 4.5).

Opatnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné 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 pri iných antitrombotikách, užívanie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

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

Pacienti s rakovinou

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

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

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát, 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.

Chirurgický zákrok pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

Closderive 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 stavoch 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 dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku.

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 (pozri časť 5.2). Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabánu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych procedúrach a chirurgických zákrokoch okrem plánovaného chirurgického zákroku na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, liečba Closderivem 10 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 Closderivem za predpokladu, že to klinický stav dovoľí a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

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

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má rivaroxabán vysadiť.

Informácie o pomocných látkach

Closderive obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Closderive neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

U liečiv, ktoré silno 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 inhibitor CYP3A4 a stredne silný inhibitor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu C_{max} . Interakcia s klaritromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

Erytromycín (500 mg trikrát denne), ktorý stredne silno inhibuje CYP3A4 a P-gp, viedol k 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a C_{max} rivaroxabánu. Interakcia s erytromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. U osôb s miernou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne) k 1,8-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu k 2,0-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Účinok erytromycínu je aditívny k poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibitor 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.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatnosť (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.

Opatnosť 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 /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_{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 k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, 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), nepozorovali sa klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie.

Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP, ako je CYP3A4.

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

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti (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 nebola u tehotných žien stanovená. 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 Closderive kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku sa majú počas liečby rivaroxabánom vyhnúť otehotneniu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Closderive 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 412 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdií fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

Indikácia	Počet pacientov *	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný 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 DVT a PE	6 790	1-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, súbežne užívaných s ASA alebo s ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg súbežne užívaných s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg súbežne užívaných 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 anémie u pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III u dospelých a pediatrických pacientov

Indikácia	Akémkoľvek krvácanie	Anémia
Prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevencia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

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

*** Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.

Zo štúdie VOYAGER PAD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich účinkov 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				

Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartroza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				

	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneurizmy ^C		

A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Liečba krvácania). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. krvácanie z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne krvácanie, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, 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 závažnou 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.

Z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatie súvisiacej s antikoagulanciami sa pri rivaroxabáne hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácaým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Liečba krvácania“). Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície. Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa).

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

Liečba krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Liečba má byť individuálna podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza so zaistením kontroly krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné prípravky (erytrocytárna masa 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 reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania sa má podľa lokálnej dostupnosti zvážiť konzultácia s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (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 by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulantium. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický zákrok, 5/95 percentilu malo PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (východiskové hodnoty pred chirurgickým zákrokom 12 až 15 s), 2–4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku).

V klinickej farmakologickej štúdii na reverziu 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 trombínu 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, avšak sa neodporúčajú 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).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenčia VTE u dospelých pacientov, ktorí majú plánovaný chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

Vo všetkých troch štúdiách vo fáze III (pozri Tabuľku 4) rivaroxabán signifikantne znižoval celkový počet VTE (akákoľvek venograficky detekovaná alebo symptomatická DVT, nefatálna PE a úmrtie) a závažného VTE (proximálna DVT, nefatálna PE a úmrtie súvisiace s VTE), vopred špecifikovaných primárnych a významných sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Okrem toho vo všetkých troch štúdiách bola miera symptomatického VTE (symptomatická DVT, nefatálna PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom. Hlavný koncový ukazovateľ bezpečnosti, závažné krvácanie, vykazoval porovnateľný výskyt u pacientov liečených 10 mg rivaroxabánu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populácia v štúdií	4 541 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu			2 509 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu bedrového kĺbu			2 531 pacientov, ktorí absolvovali chirurgický zákrok na úplnú náhradu kolenného kĺbu		
Terapeutická dávka a dĺžka liečby po chirurgickom zákroku	Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	p	Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 35 ± 4 dni	Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	p	Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12 ± 2 dni	p
Závažný VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Veľký VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatický VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Závažné krvácania	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnila aj otvorená neintervenčná kohortová klinická štúdia (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický zákrok na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprofylaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n=8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so štandardnou liečbou (n=8 635; HR 0,63; 95 % IS 0,43-0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29

pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10; 95 % IS 0,67-1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pívotnej randomizovanej klinickej štúdie.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

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

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

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

Na začiatocnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávala dávka 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovala dávka 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

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

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako 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 štúdií Einstein Choice sa skúmala u 3 396 pacientov s potvrdenou symptomatickou DVT a/alebo PE, ktorí ukončili 6-12-mesačnú antikoagulačnú liečbu, prevencia PE končiaca smrťou alebo symptomatická rekurencia DVT alebo PE bez úmrtia. Pacienti s indikáciou pokračujúcej antikoagulačnej liečby s terapeutickými dávkami boli zo štúdie vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Dávka rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne a dávka rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali s dávkou 100 mg kyseliny acetylsalicylovej jedenkrát denne.

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

V štúdií Einstein DVT (pozri Tabuľku 5) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); pomer rizík (Hazard Ratio – HR): 0,680 (0,443 - 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 HR 0,67 ((95 % IS 0,47-0,95), nominálna hodnota $p=0,027$). 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 v skupinách so zámerom liečby na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného

centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 - 3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($P=0,932$ na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

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

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

Populácia v štúdií	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	Enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
Symptomatický rekurentný VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácané príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Dávka rivaroxabánu 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov a následne dávka 20 mg jedenkrát denne

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

* $p<0,0001$ (non-inferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superiorita)

V štúdií Einstein PE (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p=0,0026$ (test non-inferiority); 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 % IS: 0,633 - 1,139), nominálna 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 v skupinách so zámerom dĺžky liečby 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 - 3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277 - 1,484).

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

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

Populácia v štúdií	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Rivaroxabán^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	Enoxaparín/VKA^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0%)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácané príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Dávka rivaroxabánu 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov a následne dávka 20 mg jedenkrát denne

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Vykonal sa vopred špecifikovaná súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločnej analýzy Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Populácia v štúdií	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Rivaroxabán^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	Enoxaparín/VKA^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0%)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Dávka rivaroxabánu 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov a následne dávka 20 mg jedenkrát denne

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným, a potom nasledovným podávaním VKA

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

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

V štúdiu Einstein Extension (pozri Tabuľku 8) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažných krvácajúcich príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených dávkou rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácajúce príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených dávkou rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie Einstein Extension fázy III

Populácia v štúdiu	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávky a dĺžka liečby	Rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3%)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácajúce príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácajúce príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Dávka rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne

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

V štúdiu Einstein Choice (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán v dávke 20 mg aj 10 mg superiórny vo vzťahu k dávke 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom v dávke 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s dávkou 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie Einstein Choice fázy III

Populácia v štúdiu	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
Symptomatický rekurentný VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

Symptomatický rekurentný VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácané príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácané príhody	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiorita) dávka rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne vs dávka ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiority) dávka rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne vs dávka ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,26 (0,14 – 0,47)

⁺ Dávka rivaroxabánu 20 mg jedenkrát denne vs dávka ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,44 (0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominálna hodnota)

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

Okrem štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich rekurentný VTE, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou liečbou 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 poruchy funkcie obličiek. 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 hodnoty HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % IS 0,40-1,50), rekurentnom VTE 0,91 (95 % IS 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % IS 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

V postregistračnej, neintervenčnej štúdii, u viac ako 40 000 pacientov bez anamnézy nádorového ochorenia zo štyroch krajín, bol rivaroxabán predpísaný na liečbu alebo prevenciu DVT a PE. Výskyt symptomatických/klinicky významných VTE/tromboembolických udalostí vedúcich k hospitalizácii bol v rozmedzí od 0,64 (95 % IS 0,40-0,97) udalostí na 100 pacientorokov v Spojenom kráľovstve do 2,30 (95 % IS 2,11-2,51) udalostí na 100 pacientorokov v Nemecku. V prípade krvácania, ktoré viedlo k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,31 (95 % IS 0,23-0,42) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 0,89 (95 % IS 0,67-1,17) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,44 (95 % IS 0,26-0,74) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,41 (95 % IS 0,31-0,54) udalostí na 100 pacientorokov.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdii sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických príhod (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61

pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Tromboembolické príhody sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cieвне 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 odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Closderive obsahujúci rivaroxabán v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe tromboembolických príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/po jedle. Pri dávkach 2,5 mg a 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo $C_{\max}$ rivaroxabánu. Tablety s rivaroxabánom v dávkach 2,5 mg a 10 mg sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno než v stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredného rozsahu s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického zákroku a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %).

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 vzostupnej časti hrubého čreva. Preto je potrebné vyhnúť sa 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 $C_{\max}$) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne, vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablkovom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následným podaním tekutého jedla v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickej premene, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* rivaroxabán je substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein, proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka).

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

rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých osôb a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

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

k výraznejšiemu pomeru FK/FD medzi koncentráciou a PT.

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

Porucha funkcie obličiek

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

V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má Closderive používať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 10 mg jedenkrát denne, v čase 2-4 h a približne 24 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas

intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 101 (7-273) a 14 (4-51) µg/l, v uvedenom poradí.

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými koncovými ukazovateľmi FD (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom $E_{\max}$. Lineárny interceptný model spravidla opisuje údaje pre PT lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa sklon krivky výrazne odlišoval. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a sklon krivky bol 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 osôb. U pacientov bola východisková hodnota faktoru Xa a PT ovplyvnená chirurgickým zákrokom s následným rozdielom na krivke koncentrácia-PT medzi dňom po operácii a rovnovážnym stavom.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
laurylsíran sodný
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmotvorný obal tablety:

hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre. Blistre sa následne balia do papierových škatúl po 14, 28, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú výživovaciú sondu po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečiva. Po podaní 10 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main
Nemecko
tel. +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0107/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025