

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu a 50 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 315,05 mg laktózy, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Biela, nepriehľadná, tvrdá želatínová kapsula veľkosti „00“ ($23,5 \pm 0,4$ mm) obsahujúca dve biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety, bez označenia na oboch stranách a biely kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je samostatne alebo spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod dospelým pacientom po akútnom koronárnom syndróme (*acute coronary syndrome, ACS*) so zvýšenými hodnotami kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod dospelým pacientom s ischemickou chorobou srdca (*coronary artery disease, CAD*) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (*peripheral artery disease, PAD*) s vysokým rizikom ischemických príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- ACS

Pacienti musia užívať jednu kapsulu Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg dvakrát denne samostatne alebo ešte k dennej dávke 75 mg klopidoogrelu alebo k štandardnej dennej dávke tiklopidínu.

Liečba sa má u jednotlivých pacientov pravidelne vyhodnocovať zvážením rizika ischemickej príhody oproti riziku krvácania. Predĺženie liečby na viac ako 12 mesiacov má byť u každého pacienta individuálne, pretože skúsenosti s liečbou trvajúcou do 24 mesiacov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane revaskularizačných výkonov); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba normálne ukončená.

- CAD/PAD

Pacienti musia užívať jednu kapsulu Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg dvakrát denne.

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

Trvanie liečby sa má určiť pre každého pacienta individuálne na základe pravidelných vyšetrení a má sa zväžiť riziko trombotických príhod oproti riziku krvácania.

- ACS, CAD/PAD

Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou

U pacientov s akútnou trombotickou príhodou alebo vaskulárnym zákrokom a potrebou duálnej antiagregačnej liečby sa má posúdiť pokračovanie v liečbe liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v závislosti od typu príhody alebo výkonu a antiagregačného režimu.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, pacient má pokračovať v pravidelnej dávke podľa odporúčania v nasledujúcom plánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Zmena liečby z antagonistov vitamínu K (VKA) na Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z VKA na Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg, môžu byť hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) po užití lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg falošne zvýšené. Meranie hodnôt INR nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Zmena liečby z lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas zmeny liečby z lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá adekvátna antikoagulácia. Je potrebné upozorniť, že Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg môže prispievať ku zvýšeniu INR.

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do INR $\geq 2,0$. Počas prvých dvoch dní zmeny liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg aj VKA, INR sa nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg. Po ukončení užívania lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg

U pacientov súčasne používajúcich parenterálne antikoagulancium sa má ukončiť podávanie parenterálneho antikoagulancia a začať liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg 0 až 2 hodiny pred termínom ďalšieho plánovaného podania parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnych heparínov) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

Zmena liečby z lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na parenterálne antikoagulancia

Prvá dávka parenterálneho antikoagulancia sa má podať v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) naznačujú, že sú významne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. Riziko poruchy funkcie obličiek a akútneho zlyhania obličiek môže kyselina acetylsalicylová ďalej zvýšiť. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je použitie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Porucha funkcie pečene

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým skóre B a C. U pacientov s poruchou funkcie pečene liečených liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa vyžaduje dôkladné lekárske sledovanie (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Telesná hmotnosť

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pohlavie

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg u detí vo veku 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa preto neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je určený na perorálne použitie.

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

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé kapsuly, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah kapsuly sa môže tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá 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, cievne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne cievne abnormality.

Hemoragická diatéza.

Astmatické záchvaty spôsobené podávaním salicylátov alebo liečiv s podobným účinkom, najmä nesteroidných antiflogistík.

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Závažná, nekontrolovaná srdcová nedostatočnosť.

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

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

Súbežná liečba CAD/PAD s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) u pacientov s prekonanou hemoragickou alebo lakunárnou cievnu mozgovou príhodou, alebo akoukoľvek cievnu mozgovou príhodou prekonanou v priebehu predchádzajúceho mesiaca (pozri časť 4.4). Súbežná liečba metotrexátom v dávke 15 mg alebo viac týždenne (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s ACS sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to so samotnou ASA alebo ASA v kombinácii s klopidoogrelom/tiklopidínom.

U pacientov s CAD/PAD s vysokým rizikom ischemických príhod sa skúmala účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu v kombinácii s ASA.

U pacientov po nedávnom revaskularizačnom výkone dolnej končatiny v dôsledku symptomatického PAD sa skúmala účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu v kombinácii so samotným antiagreganciom ASA alebo ASA plus krátkodobo podávaný klopidoogrel. Ak je to potrebné, duálna antiagregačná liečba klopidoogrelom má byť krátkodobá; treba sa vyhnúť dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

V súlade s praxou pri antikoagulačnej liečbe sa počas celého obdobia liečby odporúča klinické sledovanie.

Dôkladné lekárske sledovanie je potrebné najmä v týchto prípadoch:

- precitlivosť na iné analgetiká/protizápalové lieky/antireumatiká alebo iné alergénne látky (pozri časť 4.3);
- iné alergie (napr. kožné reakcie, svrbenie, žihľavka);
- bronchiálna astma, senná nádcha, opuch nosovej sliznice (nosové polypy) alebo chronické respiračné poruchy;
- gastrointestinálne vredy alebo krvácanie v anamnéze;
- pacienti s poruchou funkcie pečene;

- pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo zníženou kardiovaskulárnou cirkuláciou (napr. renálne vaskulárne ochorenie, kongestívne zlyhávanie srdca, strata objemu, veľký chirurgický zákrok, sepsa alebo závažné krvácané príhody): riziko poruchy funkcie obličiek a akútneho zlyhania obličiek môže byť zvýšené kyselinou acetylsalicylovou;
- pred chirurgickým zákrokom (aj menším zákrokom, ako je extrakcia zubov): môže byť zvýšený sklon ku krvácaniu;
- pacienti so závažným deficitom glukózo-6-fosfátdéhydrogenázy: kyselina acetylsalicylová môže vyvolať hemolýzu alebo hemolytickú anémiu. Riziko hemolýzy môžu zvýšiť faktory, ako sú vysoké dávky, horúčka alebo akútne infekcie.

V nízkych dávkach kyselina acetylsalicylová znižuje vylučovanie kyseliny močovej. To môže vyvolať záchvat dny u pacientov, ktorí sú ohrození.

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, pacientov užívajúcich Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg treba pozorne sledovať z hľadiska prejavov krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg treba pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom pridaným k samostatnej alebo duálnej antiagregačnej liečbe častejšie pozorovalo slizničné krvácanie (t. j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Preto okrem primeraného klinického sledovania, pokiaľ je to vhodné, môže byť vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu prínosom k detekcii skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto treba užívanie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania zvážiť oproti prínosu z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo monitorovať kvôli prejavom a príznakom komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Pri akomkoľvek neobjasnenom poklese hemoglobínu alebo krvného tlaku je nutné hľadať zdroj krvácania.

Hoci sa počas liečby rivaroxabánom nevyžaduje rutinné monitorovanie expozície, v ojedinelých prípadoch môže byť užitočné meranie hladiny rivaroxabánu pomocou stanovenia kalibrovaného kvantitatívneho objemu anti-faktora Xa, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže pomôcť pri klinických rozhodnutiach, napr. predávkovanie a akútny chirurgický zákrok (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Riziko závažnej poruchy funkcie obličiek môže byť ešte zvýšené kyselinou acetylsalicylovou. Použitie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–49 ml/min), ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu, sa má Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Interakcie s inými liekmi

Užívanie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako je ketokonazol, itrakonazol, 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).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia je možné zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časti 4.5 a 5.1). Pacienti liečení liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg majú dostávať súbežnú liečbu NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania a má sa im odporučiť, aby sa poradili so svojím lekárom, ak užívajú Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg a plánujú užívať NSAID, ako je ibuprofén a naproxén.

Pri súbežnej antikoagulačnej liečbe je potrebné dôkladné lekárske sledovanie.

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako pri iných antitrombotikách, užívanie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa neodporúča u pacientov so zvýšenými rizikami 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 gastroezofageálna refluxná choroba),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiektázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

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

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

Pacienti s nádorovým ochorením

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

U pacientov s malígnymi novotvarmi, s vysokým rizikom krvácania je použitie lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg 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 lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) vrátane rivaroxabánu sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. U pacientov, ktorí sú trojito pozitívni (na lupus antikoagulans,

antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2- glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou recidivujúcich trombotických príhod v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

Pacienti s ACS

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je kontraindikovaný na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA bolo skúmaných, ale z dostupných obmedzených údajov, vyplýva, že liečba rivaroxabánom nie je prínosom pre týchto pacientov.

Pacienti s CAD/PAD

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

Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD po prekonanej cievnej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu, je potrebné vyhnúť sa liečbe liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií, existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znecitlivenie alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutné bezodkladné stanovenie diagnózy a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prospech oproti riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s užívaním lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg.

Môže byť nevyhnutné prerušenie liečby liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg, pretože inhibítory agregácie krvných doštičiek zvyčajne zvyšujú riziko krvácania a čas krvácania sa môže predĺžiť.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti so súbežným použitím rivaroxabánu a neuraxiálnej (epidurálnej/spinálnej) anestézie alebo spinálnej punkcie, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta nie je známe.

Odporúčania na dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa má ukončiť, minimálne 12 hodín pred zákrokom na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa má prerušiť, pretože inhibítory agregácie trombocytov môžu predĺžiť čas krvácania a zvýšiť riziko krvácania.

Ak zákrok nie je možné oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu. Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg za predpokladu, že to klinický stav umožňuje a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátne hemostáza (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Starší pacienti sú obzvlášť citliví na nežiaduce účinky NSAID vrátane kyseliny acetylsalicylovej, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). Ak je potrebná predĺžená liečba, pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní (pozri časti 5.1 a 5.2).

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s užívaním rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že u pacientov je 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 liečba liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg ukončiť.

Informácie o pomocných látkach

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg 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 dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg. Keďže Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg obsahuje rivaroxabán a kyselinu acetylsalicylovú, pri užívaní lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg sa môžu vyskytnúť akékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované s týmito látkami jednotlivo.

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 lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami, ako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi HIV proteázy. 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} . Táto interakcia s klaritromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov. (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. Táto interakcia s erytromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov.

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

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibitor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} . Táto interakcia s flukonazolom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť významná u vysoko rizikových pacientov. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje s dronedarónom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg.

Antikoagulanciá/trombolytiká

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg môže zvýšiť riziko krvácania, ak sa užíva pred trombolytickou liečbou. U pacientov, ktorí majú dostávať trombolytickú liečbu, je preto potrebné venovať pozornosť prejavom vonkajšieho alebo vnútorného krvácania (napr. modriny).

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/protizápalové a protireumatické lieky

Opatrnosť je potrebná, ak sú pacienti súbežne liečení NSAID a inhibítormi agregácie krvných doštičiek, pretože tieto lieky zvyčajne zvyšujú riziko krvácania a čas krvácania sa môže predĺžiť (pozri časť 4.4).

Protizápalové a antireumatické lieky s obsahom salicylátov zvyšujú riziko žalúdočných a črevných vredov a krvácania.

Súbežné užívanie niektorých NSAID (v ten istý deň), ako sú ibuprofén a naproxén, môže oslabiť ireverzibilný protidoštičkový účinok kyseliny acetylsalicylovej. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Podávanie niektorých NSAID, ako je ibuprofén alebo naproxén, pacientom so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom môže obmedziť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej (pozri časť 4.4).

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podávaní inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. V štúdiu, v ktorej sa užíla jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu 8 hodín pred alebo 30 minút po podaní lieku s rýchlym uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej (81 mg), bol účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek znížený. Vzhľadom na obmedzené dostupné údaje a neistotu pri extrapolácii údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však nie je možné vyvodiť jednoznačné závery týkajúce sa pravidelného používania ibuprofenu. Je nepravdepodobné, že by príležitostné užívanie ibuprofenu spôsobilo relevantnú klinickú interakciu.

Inhibitory agregácie trombocytov

Klinicky významné predĺženie času krvácania sa pozorovalo po súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej a inhibítorov agregácie krvných doštičiek, napr. tiklopidín, klopido-grel.

Klopido-grel (300 mg začiatková dávka, ktorá je nasledovaná udržiavacou dávkou 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.

Systémové glukokortikoidy

Systémové glukokortikoidy (s výnimkou hydrokortizónu ako substitučnej liečby Addisonovej choroby) zvýšili riziko gastrointestinálneho krvácania a vredov pri súbežnom podávaní s kyselinou acetylsalicylovou.

Alkohol

Alkohol pri súbežnom podávaní s kyselinou acetylsalicylovou zvyšoval riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Digoxín a lítium

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renálne vylučovanie digoxínu a lítia, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám. Pri začatí a ukončení liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča sledovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Antidiabetiká napr. sulfonylmočoviny a inzulín

Salicyláty môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík. Ak sa používajú veľké dávky salicylátov, môže byť preto vhodné upraviť dávkovanie antidiabetika smerom nadol. Odporúčajú sa zvýšené kontroly glukózy v krvi.

Metotrexát

Kyselina acetylsalicylová zvyšuje hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Preto je súbežné užívanie metotrexátu (v dávkach >15 mg/týždeň) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikované. Pri dávkach <15 mg/týždeň sa majú počas prvých týždňov podávania kombinácie vykonávať týždenné kontroly krvného obrazu. V prípade už len miernej poruchy funkcie obličiek, ako aj u starších pacientov, sa má vykonať zvýšené monitorovanie (pozri časť 4.3).

Cyklosporín, takrolimus

Súbežné užívanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. V prípade súbežného užívania týchto liečiv a kyseliny acetylsalicylovej sa má sledovať funkcia obličiek.

Kyselina valproová

Bolo hlásené, že kyselina acetylsalicylová znižuje väzbu valproátu na sérový albumín, čím zvyšuje jeho voľné plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave.

Fenytoín

Salicylát znižuje väzbu fenytoínu na plazmatický albumín. To môže viesť k zníženiu celkovej hladiny fenytoínu v plazme, ale zvýšeniu frakcie voľného fenytoínu. Neviazaná koncentrácia, a tým aj terapeutický účinok, sa nezdaajú byť výrazne zmenené.

Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid)

Môže viesť k závažnej acidóze a zvýšenej toxicite centrálného nervového systému.

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.

Warfarín

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

Ak sa počas obdobia zmeny liečby požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, 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 zmeny liečby, môže sa 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 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 vyhnúť sa 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. S jedlom sa nepozorovali klinicky významné interakcie (pozri časť 4.2).

Oslabenie účinku sa pozorovalo pri súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej s antagonistami aldosterónu (spironolaktón a kanrenoát), slučkovými diuretikami (napr. furosemid), antihypertenzívami (najmä ACE inhibítormi), urikozurikami (napr. probenecid, benzbromarón). Ak sa metamizol podáva súbežne, môže znížiť účinok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Metamizol sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na kardioprotekciu.

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg nebola u gravidných žien stanovená.

Štúdie s rivaroxabánom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať škodlivý účinok na graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývin.

Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu, deformácií srdca a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínov počas skorého tehotenstva.

Vzhľadom na potenciálnu reprodukčnú toxicitu, riziko vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, zvýšené riziko potratu, deformácií srdca a gastroschízy, je rivaroxabán kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg nebola u dojčiacich žien stanovená.

Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka.

Malé množstvá liečiva kyseliny acetylsalicylovej a jej metabolitov sa vylučujú do materského mlieka.

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu, pričom treba zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne špecifické skúšania u ľudí s liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg na hodnotenie účinkov na fertilitu.

V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky po podaní rivaroxabánu nepozorovali (pozri časť 5.3).

Kyselina acetylsalicylová patrí do skupiny liekov (NSAID), ktoré môžu u žien poškodiť plodnosť. Tento účinok je reverzibilný po ukončení liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hlásili sa nežiaduce reakcie ako synkopa (frekvencia: menej časté) a závrat (frekvencia: časté) počas liečby rivaroxabánom (pozri časť 4.8). Pacienti pociťujúci tieto nežiaduce reakcie nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly, avšak bioekvivalencia lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly a súbežne podávaným rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou bola preukázaná prostredníctvom FK/FD klinického skúšania (klinické skúšanie PAO-P8-022) (pozri časti 5.1 a 5.2).

Prehľad bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené pri lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly počas klinickej štúdie PAO-P8-022 boli zhodné so známymi bezpečnostnými profilmi rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podávali obe liečivá samostatne.

V tomto skúšaní dostalo 67 zdravých osôb Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly a najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (7,3 %) a zápcha (4,4 %).

Rivaroxabán

Bezpečnosť rivaroxabánu sa hodnotila v trinástich pivotných štúdiách fázy III. Celkovo 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy III a 488 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a v dvoch štúdiách fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou, buď v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe, sú zhrnuté nižšie v tabuľke 1 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 1: Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií pri liečbe rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou, buď ako monoterapia alebo v kombinácii

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi	Neznáme
-------	-------------	-----------	-------	---------

			zriedkavé	
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^{a,b} , trombocytopénia	hemorágia (vrátane krvácania z nosa, krvácania d'asien, kožného krvácania alebo krvácania z urogenitálneho traktu s možným predĺženým časom krvácania) ^c		hemolýza ^c , hemolytická anémia ^c
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia ^a , alergická dermatitída ^a , angioedém a alergický edém ^a	Hypersenzitivita (vrátane hypersenzitívnych reakcií kože, respiračného traktu, gastrointestinálneho traktu a kardiovaskulárneho systému, najmä u astmatikov) ^c	anafylaktická reakcia, vrátane anafylaktického šoku ^a	
Poruchy nervového systému				
závrat ^a , bolesť hlavy ^a	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia ^{a,c} , synkopa			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia ^a			
Poruchy ciev				
hypotenzia ^a , hematóm ^a				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácanie z nosa ^a , hemoptýza ^a			eozinofilová pneumónia ^a	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácanie d'asien ^a , krvácanie z gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka) ^{a,c} , bolesť v gastrointestinálnom	sucho v ústach ^a , gastrointestinálny vred ^c , gastrointestinálne krvácanie ^c , anémia z nedostatku železa ^c ,			

trakte a bolesť brucha ^{a,c} , dyspepsia ^{a,c} , nauzea ^{a,c} , zápcha ^{a,b} , hnačka ^{a,c} , vracanie ^{a,b,c} , pálenie záhy ^c	gastrointestinálny zápal ^c			
Poruchy pečene a žľových ciest				
Zvýšené hladiny transamináz ^a	porucha funkcie pečene ^a , zvýšený bilirubín ^a , zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^{a,b} , zvýšená GGT ^{a,b}	žltáčka ^a , zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho) ^a , cholestáza ^a , hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia) ^a		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu) ^a , vyrážka ^a , ekchymóza ^a , kožné krvácanie a podkožné krvácanie ^a	žihľavka ^a , kožné reakcie (vrátane veľmi zriedkavých prípadov multiformného erytému) ^c		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ^a , DRESS syndróm ^a	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
bolesť v končatinách ^{a,b}	hemartróza	svalová hemorágia ^a		kompartment syndróm sekundárne po krvácaní ^a
Poruchy obličiek a močových ciest				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^d) ^a , porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi) ^a			akútne renálne zlyhanie ^c , porucha funkcie obličiek ^c	zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie ^a , nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^{a,b} , periférny edém ^a , znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie) ^a	pocit nevoľnosti (vrátane malátnosti) ^a	lokalizovaný edém ^{a,b}		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^{a,b} , zvýšená lipáza ^{a,b} , zvýšená			

	amyláza ^{a,b} ,			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany) ^a , kontúzia, mokvanie rany ^{a,b}		cievne pseudoaneuryzmy ^{a,e}		
Poruchy metabolizmu a výživy				
			hypoglykémia ^c , frakčné vylučovanie kyseliny močovej ^c , dna ^c	

^a: pozorované pri súčasnom podávaní rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej

^b: pozorované pri súčasnom podávaní rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej v prevencii venózneho tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny zákrok výmeny bedrového alebo kolenného kĺbu

^c: pozorované pri monoterapii kyselinou acetylsalicylovou

^d: pozorované pri súčasnom podávaní rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej pri liečbe DVT, PE a prevencii recidívy ako veľmi časté u žien <55 rokov

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

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 „Liečba krvácania“). V klinických skúšaníach sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, z ďasien, do tráviaceho traktu, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia.

Preto je vhodné zvážiť okrem primeraného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit aj vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu 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 časť 4.4 „Riziko hemorágie“). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo dlhšie. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa pozorovali ako následok anémie príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo *angina pectoris*.

V súvislosti s užívaním rivaroxabánu hlásené známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je kompartment syndróm a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Boli hlásené zriedkavé až veľmi zriedkavé prípady závažného krvácania spojeného s užívaním kyseliny acetylsalicylovej, ako je krvácanie do mozgu, najmä u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou a/alebo pri súbežnej antikoagulačnej liečbe, čo môže byť v ojedinelých prípadoch život ohrozujúce.

Hemolýza a hemolytická anémia boli hlásené u pacientov so závažným nedostatkom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy počas liečby kyselinou acetylsalicylovou.

Krvácanie, ako napríklad krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, kožné krvácanie alebo krvácanie z urogenitálneho traktu s možným predĺžením doby krvácania (pozri časť 4.4). Tento účinok môže pretrvávajúť 4 až 8 dní po podaní kyseliny acetylsalicylovej.

V prípade predchádzajúceho poškodenia sliznice čriev sa v lúmene čriev môžu vytvoriť viaceré membrány, čo môže byť nasledované stenózou po podaní kyseliny acetylsalicylovej. Ak sa objavia čierne stolice alebo krvavé zvracanie (prejavy závažného žalúdočného krvácania), je potrebné okamžite informovať lekára.

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

Rivaroxabán

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvávacým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Liečba krvácania“).

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonistujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa).

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

Liečba krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán, nastane krvavá 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 s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné produkty (erytrocyty alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nie je možné kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, môže sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktoru XA (andexanet alfa), ktorá antagonistuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrate*, PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (*activated prothrombin complex concentrate*, APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Môže sa zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa dostupných možností potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov 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 väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

Kyselina acetylsalicylová

Rozlišuje sa medzi chronickým predávkovaním kyselinou acetylsalicylovou, ktoré sa prejavuje najmä poruchami centrálného nervového systému, ako sú ospalosť, závraty, zmätenosť alebo nevoľnosť („salicylizmus“) a akútnou intoxikáciou.

Hlavným znakom akútnej intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou je závažná porucha acidobázickej rovnováhy. Aj pri terapeutických dávkach dochádza k respiračnej alkalóze v dôsledku zvýšenej frekvencie dýchania. Táto je kompenzovaná zvýšeným vylučovaním hydrogenuhličitanu obličkami, takže pH krvi je normálne. Pri toxických dávkach táto kompenzácia nie je dostatočná a pH a koncentrácie hydrogenuhličitanu v krvi klesajú. Koncentrácia PCO_2 v plazme môže byť dočasne normálna. Klinický obraz môže naznačovať metabolickú acidózu. V skutočnosti však ide o kombináciu respiračnej a metabolickej acidózy. Dôvody sú nasledovné: obmedzené dýchanie v dôsledku toxických dávok, hromadenie kyseliny, čiastočne v dôsledku zníženého vylučovania obličkami (kyselina sírová a fosforečná, ako aj kyselina salicylová, kyselina mliečna, kyselina acetocetová a ďalšie) v dôsledku poruchy metabolizmu sacharidov. Výsledkom je aj porucha rovnováhy elektrolytov. Strácajú sa väčšie množstvá draslíka.

Príznaky akútnej intoxikácie

Príznaky miernych stupňov akútnej intoxikácie (200 – 400 $\mu\text{g/ml}$): Okrem porúch acidobázickej rovnováhy a elektrolytovej rovnováhy (napr. strata draslíka), hypoglykémie, kožných vyrážok a gastrointestinálneho krvácania sa zaznamenali aj hyperventilácia, pískanie v ušiach, nevoľnosť, vracanie, poruchy zraku a sluchu, bolesti hlavy, závraty a zmätenosť. V prípade závažnej intoxikácie (nad 400 $\mu\text{g/ml}$) sa môže vyskytnúť delírium, tras, dyspnoe, potenie, exsikóza, hypertermia a kóma. Ak sa intoxikácia prejaví ako smrteľná, príčinou smrti je zvyčajne respiračné zlyhanie.

Liečba intoxikácie

Možnosti liečby intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou závisia od rozsahu, štádia a klinických príznakov intoxikácie. Zodpovedajú bežným opatreniam na zníženie absorpcie liečiva a kontrolu rovnováhy tekutín a elektrolytov, ako aj porúch regulácie telesnej teploty a dýchania. Prioritou sú opatrenia na urýchlenie klírensu a návrat acidobázickej rovnováhy a elektrolytovej rovnováhy do normálu. Okrem podania infúzných roztokov hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného sa podávajú aj diuretiká. Moč má mať zásaditú reakciu, aby sa zvýšila úroveň ionizácie salicylátov a tým sa znížila ich spätná difúzia v tubuloch.

Odporúča sa dôkladná kontrola koncentrácií v krvi (pH, PCO_2 , hydrogenuhličitan, draslík a pod.). V závažných prípadoch môže byť potrebná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF51

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly kombinujú dve antitrombotické liečivá na prevenciu aterotrombotických udalostí.

Mechanizmus účinku

Rivaroxabán

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.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová má nezvratný antiagregačný účinok na trombocyty. Tento účinok sa dosahuje acetyláciou cyklooxygenázy. Tvorba tromboxánu A₂ (prostaglandínu, ktorý podporuje agregáciu krvných doštičiek a má vazokonstrikčné účinky) v krvných doštičkách je týmto nezvratne inhibovaná. Ide o trvalý účinok, ktorý zvyčajne pretrváva počas celého 8-dňového životného cyklu krvnej doštičky. Paradoxne, kyselina acetylsalicylová tiež inhibuje tvorbu prostacyklínu (prostaglandínu s antitrombocytárnymi, no vazodilatačnými účinkami) v endotelových bunkách cievnych stien. Tento účinok je dočasný.

Akonáhle sa kyselina acetylsalicylová vyplaví z krvi, prostacyklín sa opäť tvorí v jadrových endotelových bunkách. V dôsledku toho pri nízkych dávkach (<100 mg/deň) raz denne kyselina acetylsalicylová blokuje tromboxán A₂ v krvných doštičkách bez výrazného narušenia tvorby prostacyklínu.

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (*prothrombin time*, PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagensiá môžu poskytovať odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a overený len na kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulanty.

V klinickej farmakologickej štúdii reverzie farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval priemerné hodnoty PT 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 je možné zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neboli vykonané žiadne terapeutické klinické skúšania s liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly, avšak bola preukázaná bioekvivalencia lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly so súbežne podávaným rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou (klinická skúška PAO-P8-022) (pre PK parametre pozri časť 5.2). Preukázanie farmakodynamického účinku lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly bolo založené na náhradnom ukazovateli, konkrétne inhibícii syntézy tromboxánu B₂ (TxB₂), ktorá sa považuje za všeobecne akceptovaný náhradný ukazovateľ agregácie krvných doštičiek a tiež účinnosti v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod.

PD ekvivalencia lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly so súbežne podávanými tabletami rivaroxabánu a acetylsalicylovej kyseliny (klinická skúška PAO-P8-022)

Primárnym farmakodynamickým (*pharmacodynamic*, PD) cieľom tejto štúdie bolo preukázať ekvivalenciu po opakovanom perorálnom podávaní medzi liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly a jednotlivými tabletami kyseliny acetylsalicylovej podávanými súbežne s rivaroxabánom, na základe náhradného ukazovateľa - hladín tromboxánu B₂ (TxB₂). V tejto štúdii bolo 41 zdravých osôb liečených skúšaným liekom (1x Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly) podávaným dvakrát denne (približne v 12-hodinových

intervaloch) počas 8 po sebe nasledujúcich dní (celkovo 16 podaní). 42 zdravých osôb (vrátane 10 obéznych) bolo liečených liekom referenčným liekom-1 ($1 \times 2,5$ mg rivaroxabánu (Xarelto®) filmom obalená tableta) podávaným dvakrát denne počas 8 po sebe nasledujúcich dní, ráno a večer (približne v 12 hodinových intervaloch), celkovo 16 podaní a referenčným liekom-2 (1×100 mg kyselina acetylsalicylová (Aspirin®) tableta) podávaná raz denne ráno počas 8 po sebe nasledujúcich dní, celkovo 8 podaní. Pri ranných podaniach boli referenčný liek-1 a referenčný liek-2 podávané súčasne.

Nasledujúce farmakodynamické (PD) parametre boli odhadnuté po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania, s cieľom preukázať terapeutickú ekvivalenciu:

- Koncentrácia TxB_2 po 24 hodinách (C_{24}) (Tabuľka 2)
- Plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času od počiatočnej hodnoty po 24 hodín (AUC_{0-24}) (Tabuľka 2)
- Reakcia subjektov na liečbu (skúšaný alebo referenčný liek) (Tabuľka 3)

Tabuľka 2. Porovnanie štatistických výsledkov pre TxB_2 po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania (PAO P8-022)

Parameter	Geometrické LS priemery ^a		95 % Intervaly spoľahlivosti (%)		
	Liečba-3 (skúšaný) N=38	Liečba-4 (referenčný) N=40	Pomer (%) nižší vyšší		
C_{24}	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
AUC_{0-24}	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

^a jednotky sú ng/ml pre C_{24} a ng.h/ml pre AUC_{24}

Odhad limitov ekvivalencie bol založený na cieľovom terapeutickom rozmedzí náhradného ukazovateľa TxB_2 (1 ng/ml až 10 ng/ml), ktoré zodpovedá inhibícii $\text{TxB}_2 > 97 \%$. Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania bola horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) vypočítaná z exponenciálnej hodnoty ln-transformovaných parametrov C_{24} v skúsanej skupine a v referenčnej skupine v rámci terapeutického cieľa (<10 ng/ml) s hodnotami 2,59 ng/ml a 4,77 ng/ml, respektíve (pozri Tabuľku 2).

Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania sú pomery skúšaný/referenčný liek (95 % IS) nasledovné 54,19 % (49,07-59,86 %) pre C_{24} a 61,56 % (55,00-68,91 %) pre AUC_{24} . Štatistické výsledky naznačujú, že pomery geometrických LS priemerov skúšaný/referenčný liek a 95 % IS pre C_{24} a AUC_{0-24} spadajú do vopred stanovených limitov bioekvivalencie (pozri Tabuľka 2). Navyše, porovnateľné hladiny náhradného ukazovateľa tromboxánu B_2 (TxB_2) podporujú záver, že skúšaný liek je terapeuticky ekvivalentný referenčnému lieku pri podávaní nalačno, a to u zdravých dospelých osôb aj u jedincov s obezitou.

Odpoveď osôb na liečbu (skúšanú alebo referenčnú) bola tiež hodnotená a kategorizovaná. Subjekty boli kategorizované ako reagujúci (inhibícia ako úspešná liečba: $I_{24} > 97 \%$, reagujúci s neúplnou inhibíciou: $I_{24} \geq 95 \%$ a $\leq 97 \%$), alebo nereagujúci (inhibícia ako neúspech liečby: $I_{24} < 95 \%$) (Tabuľka 3).

V tabuľke 3 je uvedený súhrn reakcie subjektov na ASA po 8-dňovej perorálnej dávke kombinovaného lieku (skúšaný – podávaný dvakrát denne) a súbežnom podávaní Xarelto® (dvakrát denne) a Aspirin® (100 mg raz denne) na základe kategórií inhibície náhradného markeru TxB_2 .

Tabuľka 3. Zhrnutie reakcie osôb na 8. deň po podaní viacerých dávok – farmakodynamická populácia (PAO P8-022)

	Liečba			
	Liečba-3 (skúšaný) N=42		Liečba-4 (referenčný) N=42	
Miera odpovede	n	(%)	n	(%)
Reagujúci ($I_{24} > 97 \%$)	40	100,00	41	97,62
Neúplne reagujúci ($I_{24} \geq 95 \%$ a $\leq 97 \%$)	0	0,00	1	2,38
Nereagujúci ($I_{24} < 95 \%$)	0	0,00	0	0,00

Po 8 dňoch podávania liečby všetci účastníci (100 %) reagovali na skúšaný liek ($I_{24} > 97 \%$) a 41 zo 42 účastníkov (97,62 %) reagovalo na referenčný liek ($I_{24} > 97 \%$), čo naznačuje rovnakú mieru inhibície medzi skúšaným a referenčným liekom (pozri Tabuľku 3).

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg preukázal podobný terapeutický účinok pokiaľ ide o prevenciu aterotrombotických udalostí (cez marker zastupiteľnosti TxB_2) v porovnaní so štandardnou liečbou, t. j. súbežným podávaním rivaroxabánu a ASA, napriek rozdielu v dávkovaní zložky ASA (dvakrát denne vs raz denne).

Rivaroxabán

ACS

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

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

V porovnaní s placebom, rivaroxabán významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ kardiovaskulárneho (KV) úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol, znížením KV úmrtia a IM a dostavil sa skoro s konštantným liečebným účinkom počas celej doby liečby (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 1). Významne sa znížil aj prvý sekundárny koncový ukazovateľ (úmrtie zo všetkých príčin, IM alebo cievna mozgová príhoda). Ďalšia retrospektívna analýza ukázala nominálne významný pokles výskytu trombózy stentu v porovnaní s placebom (pozri Tabuľku 4). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (*non-coronary artery bypass graft* (CABG) TIMI, závažné krvácané príhody) bola vyššia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená medzi rivaroxabánom a placebom v prípadoch jednotlivých fatálnych príhod krvácania, hypotenzie vyžadujúcej liečbu intravenóznymi inotropnými látkami a chirurgickým zákroku kvôli prebiehajúcemu krvácaniu.

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

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

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom^a	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N=5114 n (%) pomer rizík (HR) (95 % IS) p-hodnota^b)	placebo N=5113 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p=0,020*	376 (7,4 %)
Smrť z akejkoľvek príčiny, IM alebo cievna mozgová príhoda	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p=0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulárna smrť	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p=0,002**	143 (2,8 %)
Smrť z akejkoľvek príčiny	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p=0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt myokardu (IM)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p=0,270	229 (4,5 %)
Cievna mozgová príhoda	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p=0,562	41 (0,8 %)
Trombóza stentu	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p=0,033**	87 (1,7 %)

a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)

b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota

* štatisticky superior (nadradený)

** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom podstupujúci PCI^a	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N=3114 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota^b)	placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p=0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulárna smrť	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p=0,013**	45 (1,5 %)

Smrť z akejkoľvek príčiny	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p=0,053	49 (1,6 %)
Infarkt myokardu (IM)	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p=0,829	113 (3,6 %)
Cievna mozgová príhoda	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p=0,360	21 (0,7 %)
Trombóza stentu	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p=0,026**	71 (2,3 %)

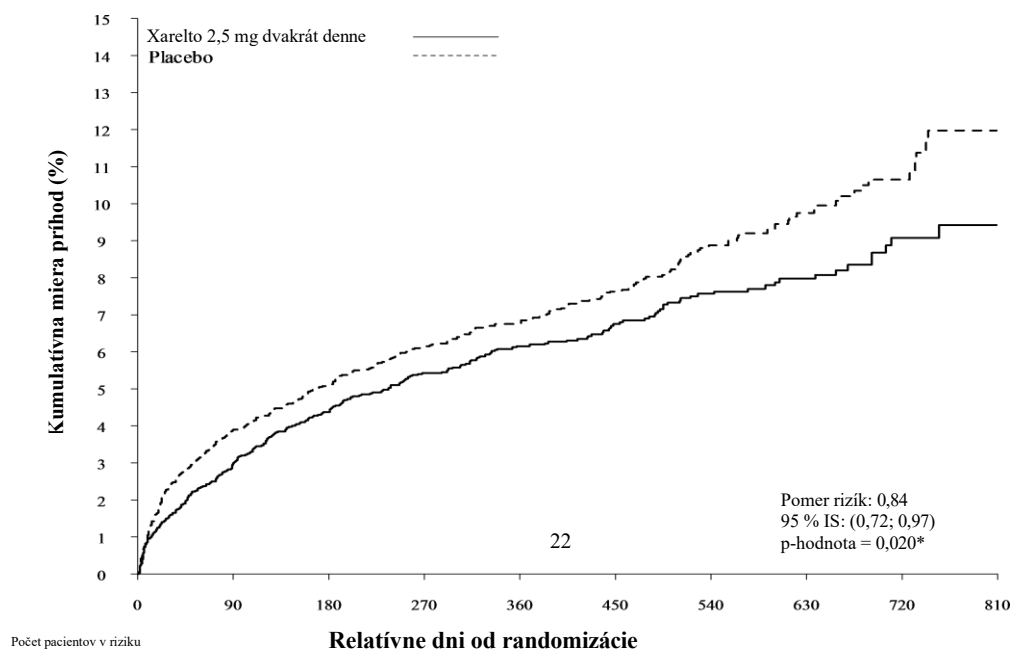
- a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)
b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota
** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^a	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N=5115 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	placebo N=5125 n (%)
Non-CABG TIMI závažné krvácavé príhody	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p=<0,001*	19 (0,4 %)
Fatálne krvácavé príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p=0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p=0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými látkami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgický zákrok kvôli prítomnému krvácaniu	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) populácia pre hodnotenie bezpečnosti, na liečbe
b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota
** štatisticky významné

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



CAD/PAD

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

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

Pacienti s CAD mali CAD postihujúce viacero ciev a/alebo už prekonal IM. U pacientov vo veku <65 rokov sa vyžadovala prítomnosť aterosklerózy zahŕňajúcej aspoň dve cievne riečiská alebo najmenej dva dodatočné kardiovaskulárne rizikové faktory.

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali výkony, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla pri arteriálnom vaskulárnom ochorení alebo trpeli intermitentnou klaudikáciou s pomerom krvného tlaku nameraného na členku/paži <0,90 a/alebo významnú stenózu periférnej artérie, alebo predchádzajúcu revaskularizáciu krčnej tepny alebo asymptomatickú stenózu krčnej tepny ≥ 50 %.

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

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

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

Pre primárny ukazovateľ účinnosti bol pozorovaný prínos rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne a ASA 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s ASA 100 mg jedenkrát denne s HR 0,89 (95 % IS 0,7-1,1) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (incidencia 6,3 % vs 7,0 %) a HR = 0,70 (95 % IS 0,6-0,8) u pacientov vo veku <75 rokov (3,6 % vs 5,0 %). Pri závažnom krvácaní podľa upravených kritérií ISTH bolo pozorované zvýšenie rizika HR = 2,12 (95 % IS 1,5-3,0) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (5,2 % vs 2,5 %) a HR = 1,53 (95 % IS 1,2-1,9) u pacientov vo veku <75 rokov (2,6 % vs 1,7 %).

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

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=9152		ASA 100 mg jedenkrát denne N=9126			
	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota ^{b)}
Cievna mozgová príhoda, IM alebo KV úmrtie	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p=0,00004*
- cievna mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p=0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14458
- KV úmrtie	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02053
Celková mortalita	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akútna končatinová ischémia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

* Zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

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

Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=9152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N=9126 n (kum. riziko %)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p<0,00001
- Fatálne krvácavé príhody	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p=0,32164

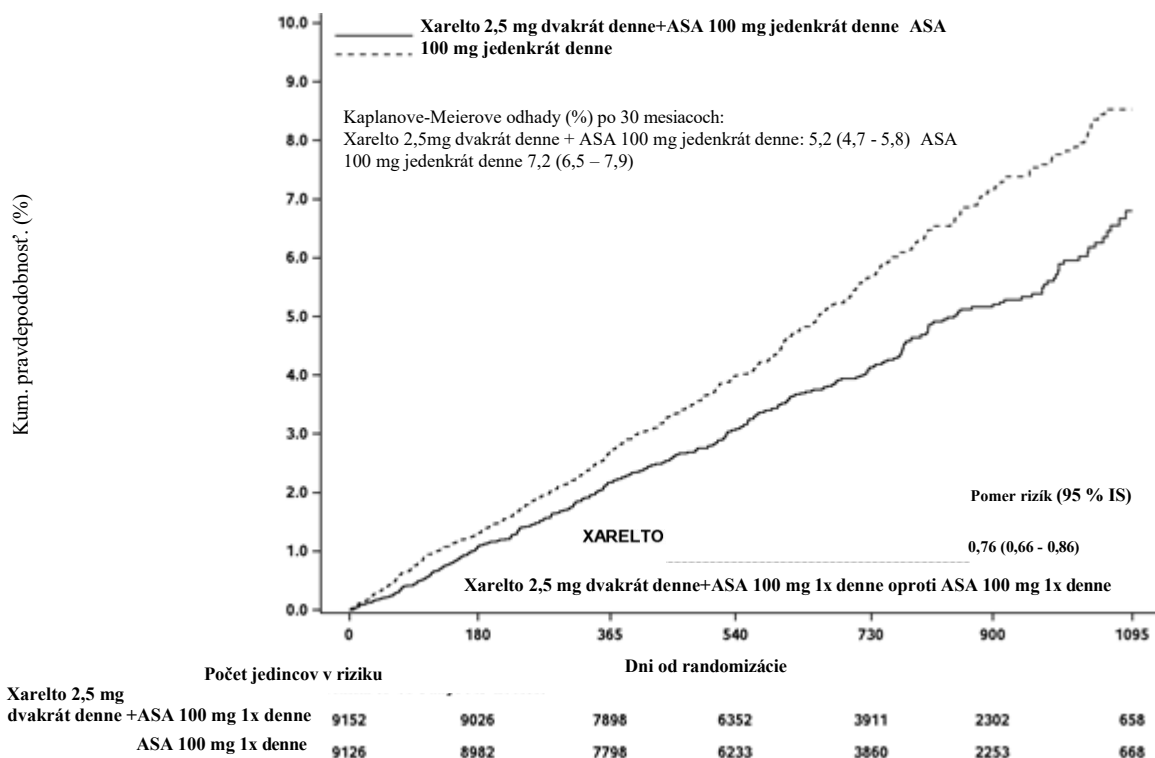
- Symptomatické krvácanie v kritickom orgáne (nefatálne)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p=0,19679
- Krvácanie do operačnej rany vyžadujúce reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p=0,65119
- Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce reoperáciu)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p<0,00001
- s hospitalizáciou cez noc	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p<0,00001
- bez hospitalizácie cez noc	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p=0,04983
Závažné gastrointestinálne krvácanie	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p<0,00001
Závažné intrakraniálne krvácanie	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,59858

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

IS: interval spoľahlivosti; kum. riziko: kumulatívne riziko výskytu (Kaplanov-Meierov odhad) po 30 mesiacoch; ISTH: Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

Obrázok 2: Čas do prvého výskytu primárneho ukazovateľa účinnosti (cievna mozgová príhoda, IM, KV úmrtie) v štúdiu COMPASS



IS: interval spoľahlivosti.

Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD

V pivotnom, dvojito zaslepenom skúšaní fázy III **VOYAGER PAD**, bolo 6564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahrňajúcej hybridné

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

Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne preukázal superioritu v porovnaní so samotnou ASA pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa infarktu myokardu, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischémie a veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou (pozri Tabuľku 9). Primárny ukazovateľ bezpečnosti TIMI udalostí závažného krvácania bol zvýšený u pacientov liečených rivaroxabánom a ASA, bez zvýšenia výskytu fatálneho alebo intrakraniálneho krvácania (pozri Tabuľku 10). Sekundárne ukazovatele účinnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri Tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=3286 n (kum. riziko %) ^{c)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N=3278 n (kum. riziko %) ^{c)}	Pomer rizík (95 % IS) ^{d)}
Primárny ukazovateľ účinnosti ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p=0,0043 ^{e)*}
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischemická cievna mozgová príhoda	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV úmrtie	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akútna končatinová ischémia ^{d)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Veľká amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)

Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
Neplánovaný index revaskularizácie končatiny pri rekurentnej končatinovej ischémii	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p=0,0140 ^{e)*}
Hospitalizácia kvôli koronárnej alebo periférnej príčine (niektorá z dolných končatín) trombotickej povahy	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p<0,0001 ^{e)*}
Celková mortalita	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Príhody VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

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

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

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

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

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

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

* Zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiorne.

ALI: akútna končatinová ischémia, BID: dvakrát denne, OD: raz denne, IS: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*).

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=3256 n (kum. riziko %) ^{b)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N=3248 n (kum. riziko %) ^{b)}	Pomer rizík (95 % IS) ^{c)} p-hodnota ^{d)}
TIMI závažné krvácanie (CABG/non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p=0,0695
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniálne krvácanie	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH závažné krvácanie	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p=0,0068
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Nefatálne krvácanie do kritického orgánu	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)

ISTH klinicky významné nezávažné krvácanie	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)
---	-------------	-------------	-------------------

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

CAD so srdcovým zlyhávaním

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5022 pacientov so srdcovým zlyhávaním a signifikantným ochorením koronárnych artérií (CAD) nasledovaným hospitalizáciou kvôli dekompenzovanému srdcovému zlyhávaniu (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jednej z dvoch liečebných skupín: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne ($n = 2507$) alebo placebom ($n = 2515$). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní. Pacienti museli mať symptomatické srdcové zlyhávanie najmenej 3 mesiace a ejekčnú frakciu ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) $\leq 40\%$ v priebehu jedného roku pred zaradením. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28%-38%) a 53 % subjektov bolo podľa klasifikácie NYHA (*New York Heart Association*) triedy III alebo IV.

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

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na prevenciu trombembolických príhod (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Štúdia s jednorazovou a viacnásobnou dávkou s kríženým dizajnom hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly podávaných dvakrát denne, v porovnaní s jednotlivými tabletami 2,5 mg rivaroxabánu podávanými dvakrát denne a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podávanými raz denne u zdravých osôb a u osôb s obezitou (pozri sekciu 5.1).

Štúdia preukázala, že farmakokinetika jednorazovej dávky rivaroxabánu v lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly je bioekvivalentná rivaroxabánu podávanému súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) vo forme jednotlivých liekov. PD

ekvivalencia medzi liekom Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanou súčasne s rivaroxabánom je uvedená v časti 5.1.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly.

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 je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri dávke 2,5 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} rivaroxabánu. Rivaroxabán 2,5 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až po asi 15 mg jedenkrát denne. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát s obsahom rivaroxabánu uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne, ako podrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo suspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy s následne podaným tekutým jedlom bola porovnateľná s podaním celej tablety. Vzhľadom na predvídateľný dávke úmerný farmakokinetický profil rivaroxabánu sú výsledky biologickej dostupnosti z tejto štúdie použiteľné pre nižšie dávky rivaroxabánu.

Kyselina acetylsalicylová

V závislosti od galenickej formy sa kyselina acetylsalicylová po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Reziiduálna acetylová časť kyseliny acetylsalicylovej podlieha čiastočnému hydrolytickému štiepeniu pri prechode sliznicami tráviaceho traktu. Maximálne hladiny v plazme sú dosiahnuté po 10–20 minútach (kyselina acetylsalicylová) a 0,3–2 hodinách (celkový salicylát).

Distribúcia

Rivaroxabán

U ľudí 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.

Kyselina acetylsalicylová

Väzba proteínov v ľudskej plazme závisí od koncentrácie; boli zistené hodnoty od 49 % do viac ako 70 % (kyselina acetylsalicylová) a od 66 % do 98 % (kyselina salicylová). Po perorálnom podaní kyseliny acetylsalicylovej môže byť kyselina salicylová detegovaná v cerebrospinálnom a synoviálnom moku. Kyselina salicylová prechádza placentou a dostáva sa do materského mlieka.

Biotransformácia a eliminácia

Rivaroxabán

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, pričom polovica sa 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*).

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

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová sa pred, počas a po absorpcii premieňa na svoj hlavný metabolit, kyselinu salicylovú. Metabolity sa vylučujú hlavne obličkami.

Okrem kyseliny salicylovej sú hlavnými metabolitmi kyseliny acetylsalicylovej glycinový konjugát kyseliny salicylovej (kyselina salicylmočová), éterové a esterové glukuronidy kyseliny salicylovej (salicylfenolový glukuronid a salicylacetylglukuronid) a kyselina gentizová, ktorá vzniká oxidáciou kyseliny salicylovej a jej glycinového konjugátu.

Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej je do značnej miery závislá od dávky, pretože kapacita na metabolizmus kyseliny salicylovej je obmedzená (polčas eliminácie sa pohybuje medzi 2 a 30 h). Polčas eliminácie kyseliny acetylsalicylovej je iba niekoľko minút; polčas eliminácie kyseliny salicylovej je 2 h po dávke 0,5 g kyseliny acetylsalicylovej a 4 h po dávke 1 g; pri jednorazovej dávke 5 g sa zvyšuje na 20 h.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

Na základe výsledkov vykonanej štúdie starší pacienti vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie rivaroxabánu 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

Štúdie ukázali, že extrémny 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

Na základe výsledkov štúdií, ktoré sa uskutočnili, vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabánu sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami alebo Číňanmi.

Porucha funkcie pečene

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov 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. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov 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 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 rivaroxabán používať opatrne (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

Ako ukázala vykonaná štúdia, u pacientov s ACS užívajúcich rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 2,5 mg dvakrát denne, v čase 2-4 h a približne 12 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 47 (13-123), respektíve 9,2 (4,4-18) µg/l.

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal vo vykonanej štúdii po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Pre PT lineárny interceptný 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 PK/PD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie využívajúce aktuálne akceptované štandardy na hodnotenie toxicity pre reprodukciu a vývin nie sú k dispozícii.

Štúdie s rivaroxabánom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Údaje zo zvierat naznačujú, že rivaroxabán sa vylučuje do mlieka. V štúdii zameranej na plodnosť samcov a samíc potkanov neboli pozorované žiadne účinky pri podávaní rivaroxabánu.

Toxikologický bezpečnostný profil rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej bol stanovený na základe experimentov na zvieratách a rozsiahlych klinických skúseností u ľudí. Neexistujú žiadne nové relevantné predklinické údaje nad rámec tých, ktoré sú už uvedené v tomto Súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

laktóza
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
laurylsíran sodný
poloxamér
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý (E 470b)

Obal kapsuly

oxid titaničitý (E 171)
voda, čistená
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Hliníkové-OPA/ALU/PVC blistre:
18 mesiacov

HDPE fľaše:
2 roky
Po prvom otvorení fľaše: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

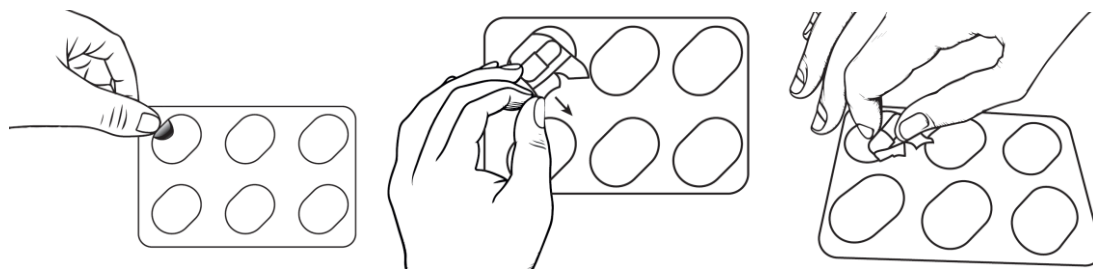
Jednotlivé balenia obsahujú 56 tvrdých kapsúl a multibalenia 196 tvrdých kapsúl (4 balenia po 49) v hliníkových-OPA/ALU/PVC blistroch.
HDPE fľaše s vysúšadlom a PP uzáverom bezpečným pre deti obsahujú 56 tvrdých kapsúl.

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.

Kapsulu je potrebné vybrať opatrne z blistrového obalu natrhnutím hliníkovej fólie na okraji obalu zo spodnej strany blistra, ako je znázornené na obrázkoch nižšie.



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0102/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026