

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban MSN 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 41,51 mg laktózy (vo forme monohydrátu), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tableta)

Ružové, okrúhle, obojstranne vypuklé, filmom obalené tablety (priemer približne 6,1 mm) s vyrazeným označením „R“ na jednej strane tablety a „10“ na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenčia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.

Liečba hlbkej žilovej trombózy (*Deep Vein Thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4 pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

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

- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na bedrovom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 5 týždňov.

- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na kolennom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 2 týždne.

Ak pacient vynechá dávku, má užiť Rivaroxaban MSN okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň v užívaní raz denne ako predtým.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE

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

U pacientov s DVT alebo PE vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnym veľkým chirurgickým výkonom alebo úrazom) sa má zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná).

Dlhodobejšia liečba sa má zvážiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevypovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

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

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

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1. - 21. deň), pacient má okamžite užiť Rivaroxaban MSN, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Rivaroxabanu MSN denne. V takomto prípade je možné naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať v pravidelnom užívaní 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania nasledujúci deň.

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

Zmena liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Rivaroxaban MSN

U pacientov, ktorí užívajú liek na DVT, PE a na prevenciu rekurencie, sa má liečba VKA ukončiť a liečba Rivaroxabanom MSN začať, keď je INR $\leq 2,5$.

U pacientov so zmenou liečby VKA na Rivaroxaban MSN sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) po užití Rivaroxabanu MSN

nepravdivo zvýšia. Meranie hodnôt INR nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Rivaroxabanu MSN, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Zmena liečby Rivaroxabanom MSN na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas zmeny liečby Rivaroxabanom MSN na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Je potrebné poznamenať, že Rivaroxaban MSN môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Zmena liečby parenterálnymi antikoagulanciami na Rivaroxaban MSN

U pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Rivaroxabanom MSN 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 Rivaroxabanom MSN na parenterálne antikoagulanciá

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, kedy sa mala užiť nasledujúca dávka Rivaroxabanu MSN.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

Porucha funkcie pečene

Rivaroxaban MSN 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 (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu MSN 10 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Rivaroxaban MSN 10 mg tablety sa preto neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Rivaroxaban MSN je na perorálne použitie.

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

Rozdrvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu MSN tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablčným pyré.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

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 UFH v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

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

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom a príznakom komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorým je na prevenciu VTE po elektívnom chirurgickom výkone na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávaný Rivaroxaban MSN, sa to môže zabezpečiť pravidelným lekárskeym vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu miesta krvácania.

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie Rivaroxabanu MSN sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítory proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 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 (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie

trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia je možné zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako pri iných antitrombotikách, užívanie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

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

Pacienti s malígnym ochorením

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (*Transcatheter Aortic Valve Replacement* – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu MSN neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Rivaroxaban MSN poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Rivaroxabanom MSN neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

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

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu 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 tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabánu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín.

Ak dôjde k traumatickej punkcii, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických výkonoch okrem elektívneho chirurgického výkonu na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Rivaroxaban MSN 10 mg sa má vysadiť minimálne 24 hodín pred výkonom, ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak výkon nie je možné oddialiť, je potrebné posúdiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom výkone sa má čo najskôr obnoviť liečba Rivaroxabanom MSN za predpokladu, že to klinický stav umožňuje a podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

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

Kožné reakcie

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

Informácie o pomocných látkach

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

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

NSA/inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní rivaroxabánu (15 mg) a 500 mg naproxénu sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania. Napriek tomu môžu mať niektoré osoby výraznejšiu farmakodynamickú odpoveď.

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

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

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia NSA (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) a inhibítormi agregácie trombocytov, pretože tieto lieky spravidla zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného užívania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. Pri súbežnom užívaní v klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách pozorovali početne vyššie frekvencie ohľadom výskytu závažného („major“) krvácania alebo klinicky významného nezávažného krvácania (*clinically relevant non-major bleeding*).

Warfarín

Zmena liečby antagonistom vitamínu K warfarínom (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxabán (20 mg) alebo z rivaroxabánu (20 mg) na warfarín (INR 2,0 až 3,0) 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 požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia zmeny liečby, môže sa použiť test aktivity anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov warfarínu počas obdobia zmeny liečby, je možné použiť meranie INR pri C_{min} rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom. Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, 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 je CYP3A4. Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (pozri časť 4.2).

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti krvi (napr. PT, aPTT, HepTest) sú ovplyvnené podľa očakávania na základe mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu MSN nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálnej reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je Rivaroxaban MSN kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Rivaroxabanu MSN nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje u zvierat naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do mlieka. Rivaroxaban MSN je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

Indikácia	Počet pacientov *	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní

Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	6 790	1-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u donosených novorodencov a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, aká sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (AKS)	10 225	5 mg alebo 10 mg podávaných súbežne s ASA alebo ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg v monoterapii	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

* Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

CAD (*Coronary Artery Disease*) - ochorenie koronárnych artérií, PAD (*Peripheral Artery Disease*) - ochorenie periférnych artérií.

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

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

Indikácia	Akékoľvek krvácanie	Anémia
Prevencia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevencia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u donosených novorodencov a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov

Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní AKS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

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

*** Aplikoval sa selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

Zo štúdie VOYAGER PAD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

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

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

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

neznáme (z dostupných údajov).

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			

Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilná pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípado generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov- Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	

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

- A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu
- B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien <55 rokov
- C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterosklerotických príhod u pacientov po AKS (po perkutánnej koronárnej intervencii)
- * Vo vybraných štúdiách fázy III sa použil vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Po analýze týchto štúdií sa výskyt nežiaducich reakcií nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie Rivaroxabanu MSN spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Liečba krvácania“). V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo slizničné krvácanie (t.j. z nosa, ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Preto okrem primeraného klinického sledovania, pokiaľ sa to považuje za vhodné, môže byť laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu prínosom k detekcii skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

V súvislosti s užívaním Rivaroxabanu MSN boli hlásené známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, 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 akúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácavým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Liečba krvácania“). Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratrapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

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

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

Liečba krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán, nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Liečba má byť individuálna podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné produkty (erytrocyty alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty. Ak krvácanie nie je možné kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, môže sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora Xa (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu, alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC)

alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených neklinických údajoch. Môže sa zvažiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného („major“) krvácania je podľa možnosti potrebné zvažiť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U osôb užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (*Prothrombin Time*, PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentraciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagensiá by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium. U pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon, boli v 5/95 percentile hodnoty PT (Neoplastin) v rozsahu od 13 do 25 s (východiskové hodnoty pred chirurgickým výkonom 12 až 15 s) 2–4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku).

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť**Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu**

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii VTE, t.j. proximálnej a distálnej hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon na dolných končatinách. Viac ako 9 500 pacientov (7 050 s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo v kontrolovaných randomizovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách vo fáze III programu RECORD.

Porovnávalo sa podávanie rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne (od), ktoré nezačalo skôr ako 6 hodín po operácii, so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne so začiatočným podaním 12 hodín pred operáciou.

Vo všetkých troch štúdiách vo fáze III (pozri Tabuľku 4) rivaroxabán signifikantne znižoval celkový počet VTE (akákoľvek venograficky detegovaná alebo symptomatická DVT, nefatálna PE a úmrtie) a závažného VTE (proximálna DVT, nefatálna PE a úmrtie súvisiace s VTE), vopred špecifikovaných primárnych a významných sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Okrem toho vo všetkých troch štúdiách bola miera symptomatického VTE (symptomatická DVT, nefatálna PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom.

Hlavný koncový ukazovateľ bezpečnosti, závažné („major“) krvácanie, vykazoval porovnateľný výskyt u pacientov liečených 10 mg rivaroxabánu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu.

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

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

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

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnila aj otvorená neintervenčná klinická štúdia (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický výkon na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprofylaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n=8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so

štandardnou liečbou (n=8 635; HR 0,63, 95 % IS 0,43-0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29 pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10, 95 % IS 0,6-1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pívotnej randomizovanej klinickej štúdie.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatocnej a pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a pri prevencii rekurencie. Celkovo sa skúmalo viac ako 12 800 pacientov v štyroch randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých štúdiách bola až 21 mesiacov.

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

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

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

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

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozit rekurentnej DVT alebo PE končiacej smrťou alebo bez úmrtia. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozit rekurencie DVT, PE nekončiacej smrťou a mortality zo všetkých príčin.

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

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozit rekurentnej DVT alebo PE končiacej smrťou alebo bez úmrtia.

V štúdiu Einstein DVT (pozri Tabuľku 5) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); pomer rizík (Hazard Ratio – HR): 0,680 (0,443 až 1,042), $p=0,076$ (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými („major“) krvácavými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 (95 % IS=0,47-0,95), nominálna hodnota $p=0,027$. Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času pri priemernom trvaní liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času v skupinách so zámerom liečby na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p=0,932$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centra bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné („major“) alebo klinicky významné nezávažné (*clinically relevant non-major*) krvácavé príhody), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné („major“) krvácavé príhody) bola v oboch liečebných skupinách podobná.

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

Skúmaná populácia	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	rivaroxabán ^{a)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	enoxaparín/VKA ^{b)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
Symptomatický rekurentný VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácavé príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA

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

V štúdiu Einstein PE (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p=0,0026$ (test non-inferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými („major“) krvácavými príhodami) sa zaznamenal s HR 0,849 (95 % IS: 0,633-1,139), nominálna hodnota $p=0,275$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 % a 65 % času v skupinách so zámerom liečby na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný

vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centra bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

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

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

Skúmaná populácia	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^{a)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^{b)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácavé príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácavé príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA

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

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

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

Skúmaná populácia	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou alebo pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^{a)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA ^{b)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43	38

	(1,0 %)	(0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne
- b) Enoxaparín minimálne 5 dní so súbežným a potom s nasledujúcim podávaním VKA
- * $p < 0,0001$ (non-inferiorita s vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

V štúdií Einstein Extension (pozri Tabuľku 8) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažné („major“) krvácané príhody) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné („major“) alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III

Skúmaná populácia	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Rivaroxabán ^{a)} 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácané príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácané príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

- a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne
- * $p < 0,0001$ (superiorita), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Choice fázy III

Skúmaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho trombembolizmu		
Dávka liečby	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
Symptomatický rekurentný VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nie je možné vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embolizácia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácavé príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

** p < 0,001 (superiorita) rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne vs ASA 100 mg jedenkrát denne; HR=0,26 (0,14 – 0,47)

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

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

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

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

Pacienti s vysokým rizikom antifosfolipidového syndrómu s trojitou pozitivitou

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdii sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí mali vysoké riziko výskytu trombembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Trombembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Závažné („major“) krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stav nalačno/po jedle. Pri 2,5 mg a 10 mg

dávke užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo $C_{\max}$ rivaroxabánu. Rivaroxabán 2,5 mg a 10 mg tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno ako po jedle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (VK %) v rozmedzí od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického výkonu a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %).

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, pričom polovica sa eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h je možné klasifikovať ako liečivo s nízkym klírensom. Po intravenóznom podaní dávky 1 mg je eliminačný polčas asi 4,5 hodiny. Po perorálnom podaní je eliminácia limitovaná mierou absorpcie. Eliminácia rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých osôb a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medziethnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childovo–Pughovo skóre A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childovo–Pughovo skóre B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k strmšiemu priebehu FK/FD vzťahu medzi koncentráciou a PT.

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

Porucha funkcie obličiek

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

V dôsledku vysokej väzby 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 s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxabán na prevenciu VTE v dávke 10 mg jedenkrát denne, v čase 2-4 h a približne 24 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 101 (7-273) a 14 (4-51) µg/l, v uvedenom poradí.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 mg - 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom $E_{\max}$. Pre PT opísal lineárny ohraničený model vo všeobecnosti údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých

reagencií na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých osôb. U pacientov bola východisková hodnota faktoru Xa a PT ovplyvnená chirurgickým výkonom s následným rozdielom na krivke koncentrácia-PT medzi dňom po operácii a rovnovážnym stavom.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
mikrokryštalická celulóza (PH 102)
kroskarmelóza, sodná soľ
laurylsíran sodný
hypromelóza 2910
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza 2910 (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000 (E 1521)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 10, 28, 30, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC-ALU blistroch (s kalendárovým blistrom alebo bez neho).

Škatuľky obsahujúce 30 x 1 filmom obalenú tabletu v PVC/PVDC-ALU perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozdrvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku.

Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, je potrebné vyhnúť sa podaniu rivaroxabánu distálne od žalúdka, pretože to môže viesť k zníženej absorpcii a tým k zníženej expozícii liečivu. Po podaní 10 mg tabliet nie je potrebné okamžité podanie enterálnej výživy.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0184/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025