

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban Grindeks 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 53,01 mg laktózy (vo forme monohydrátu), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Červené, okrúhle, filmom obalené tablety s mierne skoseným hladkým povrchom a označením „20“ na jednej strane tablety.

Priemer tablety je približne 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

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

Liečba hlbokej žilovej trombózy (*Deep Vein Thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE, pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Liečba venózneho trombembolizmu (*Venous ThromboEmbolism*, VTE) a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg minimálne po 5 dňoch začiatocnej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých

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

Liečba Rivaroxabanom Grindeks má byť dlhodobá za predpokladu, že prínos prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

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

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

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, 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, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

Ak je indikovaná dlhodobá prevencia rekurencie DVT a PE (po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE), odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. U pacientov, u ktorých sa riziko rekurencie DVT alebo PE považuje za vysoké, ako sú pacienti s komplikovanými komorbiditami, alebo u ktorých sa vyvinula rekurencia DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii s Rivaroxabanom Grindeks 10 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť podávanie Rivaroxabanu Grindeks 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 ďalej	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 Grindeks, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Rivaroxabanu Grindeks denne. V takomto prípade sa môžu naraz užiť dve 15 mg tablety. Nasledujúci deň má pacient pokračovať v pravidelnom užívaní 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania.

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

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich

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

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

- Telesná hmotnosť 50 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka je 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Telesná hmotnosť od 30 kg do 50 kg:
Odporúčaná dávka je 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Pre pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg môžu byť na podávanie tejto populácii vhodnejšie iné liekové formy.

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

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať aspoň po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až na dobu 12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí, ktoré by podporovali zníženie dávky po 6 mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom je potrebné vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

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

Zmena liečby z antagonistov vitamínu K (VKA) na Rivaroxaban Grindeks

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

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z VKA na Rivaroxaban Grindeks, sa hodnoty INR po užití Rivaroxabanu Grindeks nepravdivo zvýšia. Meranie hodnôt INR nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Rivaroxabanu Grindeks, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Zmena liečby z Rivaroxabanu Grindeks na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prechodu z liečby Rivaroxabanom Grindeks na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Je potrebné poznamenať, že Rivaroxaban Grindeks môže prispievať ku zvýšeniu INR. U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby Rivaroxabanom Grindeks 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 Grindeks aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Rivaroxabanu Grindeks. Po vysadení Rivaroxabanu Grindeks sa môže vykonať spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti:

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

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Rivaroxaban Grindeks

U dospelých a pediatrických pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Rivaroxabanom Grindeks 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 Rivaroxabanu Grindeks na parenterálne antikoagulancia

Ukončíte liečbu Rivaroxabanom Grindeks a podajte prvú dávku parenterálneho antikoagulancia v čase, kedy sa mala užiť nasledujúca dávka Rivaroxabanu Grindeks.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dospelí:

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

U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek platia nasledujúce odporúčania na dávkovanie:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurencie DVT a PE: 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.

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

Pediatrická populácia:

- Deti a dospievajúci s ľahkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 – 80 ml/min/1,73 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospievajúci so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Grindeks sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka určuje na základe telesnej hmotnosti.

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

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

Pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (TEE) u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, sa má liečba Rivaroxabanom Grindeks začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné presvedčiť sa, že každý pacient podstupujúci kardioverziu užil Rivaroxaban Grindeks tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

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

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení, ktorí potrebujú perorálnu antikoagulačnú liečbu a podstupujú PCI so zavedením stentu, je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky Rivaroxabanu Grindeks 15 mg jedenkrát denne (alebo Rivaroxabanu Grindeks 10 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek [klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y12 maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Dospelí

Rivaroxaban Grindeks je na perorálne použitie.

Tablety sa majú užiť s jedlom (pozri časť 5.2).

Rozdrvenie tabliet

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať celé tablety, sa môže tableta Rivaroxabanu Grindeks tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet Rivaroxabanu Grindeks 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite podané jedlo.

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

Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg

Rivaroxaban Grindeks je na perorálne použitie.

Pacientom sa má odporučiť, aby prehltili tabletu s tekutinou. Liek sa má užívať tiež s jedlom (pozri časť 5.2). Tablety sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.

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

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

Rozdrvenie tabliet

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtnúť celé tablety, sa majú použiť iné liekové formy rivaroxabánu, ako je granulát na perorálnu suspenziu.

Ak nie je okamžite dostupná perorálna suspenzia a ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabánu, môžu sa podať 15 mg alebo 20 mg tablety rozdrvené a zmiešané s vodou alebo jablčným pyré tesne pred použitím a perorálnym podaním.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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 suspektne varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneuryzmu alebo závažné vaskulárne intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefracionovaným heparínom (*UnFractioned Heparin*, UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín 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 círhotických 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

Počas liečby sa odporúča klinické sledovanie v súlade s praxou pri antikoagulačnej liečbe.

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, u pacientov užívajúcich rivaroxabán je potrebné pozorne sledovať možné prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu rivaroxabánom 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 dostatočného 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).

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

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 – 29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu, sa má rivaroxabán používať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Rivaroxabán sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako sú ketokonazol, itraconazol, 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. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je 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 sa užívanie rivaroxabánu 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;
- bronchiectázia 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 rivaroxabánu neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba rivaroxabánom 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 trojito pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I), môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

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

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu 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 voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 20 mg rivaroxabánu.

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických výkonoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, rivaroxabán 20 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred výkonom a na základe klinického posúdenia lekára. Ak výkon nie je možné oddialiť, je potrebné zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom výkone sa má čo najskôr obnoviť liečba rivaroxabánom 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 Grindeks 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

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

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie rivaroxabánu 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 inhibitor CYP3A4 a stredne silný inhibitor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu C_{max} . Interakcia s klaritromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná (pacienti s poruchou funkcie obličiek, pozri časť 4.4).

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

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

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibitor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} . Interakcia s flukonazolom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale môže byť potenciálne významná u vysokorizikových pacientov (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 antikoagulanciami, 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 sa môžu vyskytnúť jednotlivci s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s 500 mg kyseliny acetylsalicylovej, klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Klopido­gre­l (300 mg 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. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách so súbežným užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie ohľadom výskytu závažného („major“) krvácania alebo klinicky významného nezávažného („non-major“) 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 protrombínový čas (PT)/INR (Neoplastin) viac než aditívne (bolo možné pozorovať jednotlivé hodnoty INR až do 12), zatiaľ čo účinky na aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a potenciál endogénneho trombínu boli aditívne.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia zmeny liečby, môžu sa použiť testy 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.

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 rivaroxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálnej reprodukčnej toxicity, vlastného rizika krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je rivaroxabán kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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
Prevenčia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia ich rekurencie	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 s DVT liečených 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (AKS)	10 225	5 mg alebo 10 mg podávaných súbežne s ASA alebo s ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov

Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov s ICHS/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.

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 anémie u dospelých a pediatrických pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia venózneho trombembolizmu u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba DVT a PE a prevenčia ich rekurencie	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevenčia rekurencie VTE u donosených novorodencov a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nealvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní AKS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov s ICHS/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 príhody krvácania.

** 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 pre rivaroxabán u dospelých a pediatrických pacientov sú zhrnuté nižšie v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov (podľa MedDRA) a podľa frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté	($\geq 1/10$)
časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
menej časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
veľmi zriedkavé	($< 1/10\,000$)
neznáme	z dostupných údajov

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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 v gastrointestinálnom trakte a bolesť brucha, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Zvýšenie hodnôt transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartroza	Svalová hemorágia		Kompartment syndróm sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematórie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi a zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Hemorágia po 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 aterotrombotických 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 rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Liečba krvácania“). 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 rivaroxabánu 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.

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Pre dospelých je dostupná špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu, ktorá však nie je stanovená u detí (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 krvavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín. Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). 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 dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených neklinických údajoch. Môže sa zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného („major“) krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

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

kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktoré dostávajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika dezmpresínu u osôb užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej 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 koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagentiá môžu poskytnúť 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 užívajúcich rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu ich rekurencie boli v 5/95 percentile hodnoty PT (Neoplastin) 2 – 4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. Najnižšie hodnoty (8 – 16 h po užití tablety) v 5/95 percentile sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovali v rozsahu od 14 do 24 s a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18 – 30 h po užití tablety) v rozsahu od 13 do 20 s.

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

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 1,0 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, avšak sa neodporúčajú na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať koagulačné parametre. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Hodnoty PT (reagentium Neoplastin), aPTT a testu anti-Xa (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) ukazujú úzku koreláciu s plazmatickými koncentráciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa

a plazmatickými koncentráciami je lineárna s krivkou blízko k 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentráciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Keď je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami anti-faktora Xa v $\mu\text{g/l}$ (ohľadne rozsahov pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí pozri tabuľku 13 v časti 5.2). Keď sa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí používa anti-Xa test, musí sa vychádzať z dolnej hranice kvantifikácie. Nestanovila sa žiadna prahová hodnota pre príhody účinnosti alebo bezpečnosti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. V pivotnej, dvojito zaslepenej štúdií ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až 41 mesiacov. 34,9 % pacientov sa liečilo kyselinou acetylsalicylovou a 11,4 % sa liečilo antiarytmikami triedy III, vrátane amiodarónu.

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán non-inferioritu pre primárny združený koncový ukazovateľ cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95% IS 0,66 – 0,96, $p < 0,001$ pre non-inferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT sa primárne príhody vyskytli u 269 pacientov liečených rivaroxabánom (2,12 % za rok) a u 306 liečených warfarínom (2,42 % za rok) (HR 0,88, 95% IS 0,74 – 1,03, $p < 0,001$ pre non-inferioritu, $p = 0,117$ pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v tabuľke 4. U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0 až 3,0) v priemere 55 % času (medián 58 %; medzikvartilové rozpätie 43 až 71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval naprieč úrovňami TTR v centre (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0 – 3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ($p = 0,74$ pre interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa centra bol pomer rizík (Hazard Ratio, HR) pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,74 (95% IS 0,49 – 1,12).

Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné („major“) a klinicky významné nežávažné krvácanie) bola podobná pre obe liečebné skupiny (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdie ROCKET AF fázy III

Skúmaná populácia	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)	Warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	HR (95% IS) p-hodnota, test superiority
	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265

Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti zo štúdie ROCKET AF fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení ^{a)}		
	Dávka pri liečbe	Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek)	Warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)
		Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95% IS) p-hodnota
Závažné a klinicky významné nežávažné krvácané príhody		1 475 (14,91)	1 449 (14,52)
Závažné krvácané príhody		395 (3,60)	386 (3,45)
Smrť z dôvodu krvácania*		27 (0,24)	55 (0,48)
Krvácanie do kritického orgánu*		91 (0,82)	133 (1,18)
Intrakraniálne krvácanie*		55 (0,49)	84 (0,74)
Pokles hemoglobínu*		305 (2,77)	254 (2,26)
Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek balených erytrocytov alebo celkovej krvi*		183 (1,65)	149 (1,32)
Klinicky významné nežávažné krvácané príhody		1 185 (11,80)	1 151 (11,37)
Všetky príčiny smrti		208 (1,87)	250 (2,21)

a) populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

* nominálne významnejšie

Okrem klinickej štúdie fázy III ROCKET AF bola uskutočnená prospektívna, jednoramenná, postregistračná, neintervenčná, otvorená, kohortová štúdia (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich trombembolické príhody a závažné („major“) krvácanie u 6 704 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V štúdiu XANTUS bolo priemerné CHADS₂ skóre 1,9 a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v štúdiu ROCKET AF. Výskyt závažného krvácania bol 2,1 na 100 pacientorokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené s výskytom 0,2 na 100 pacientorokov a intrakraniálne krvácanie s výskytom 0,4 na 100 pacientorokov. Cievna mozgová príhoda alebo systémová embolizácia mimo CNS boli hlásené s výskytom 0,8 na 100 pacientorokov.

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

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

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s plánovanou kardioverziou (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnila prospektívna, randomizovaná, otvorená, multicentrická, exploratívna štúdia (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, ktorá porovnávala rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofageálnou echokardiografiou (1 – 5 dní predchádzajúcej liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne predchádzajúcej liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky cievne mozgové príhody (CMP), tranzitórny ischemický atak, systémová embolizácia mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov s rivaroxabánom (n = 978) a u 5 (1,0 %) pacientov s VKA (n = 492; RR 0,50; 95% IS 0,15 – 1,73; modifikovaná ITT populácia). Základný ukazovateľ bezpečnosti (závažné („major“) krvácanie) sa vyskytlo u 6 (0,6 %) pacientov s rivaroxabánom (n = 988) a u 4 (0,8 %) pacientov s VKA (n = 499), (RR 0,76; 95% IS 0,21 – 2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Táto exploratívna štúdia preukázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

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

Randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnila u 2 124 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu z dôvodu primárneho aterosklerotického ochorenia, s cieľom porovnať bezpečnosť dvoch liečebných režimov s rivaroxabánom a jedného s VKA. Pacienti boli náhodne zaradení v pomere 1:1:1 na celkovo 12-mesačnú liečbu. Pacienti s CMP alebo tranzitórnym ischemickým atakom v anamnéze boli vylúčení.

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

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

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

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatkovej a pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a pri prevencii ich 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 vopred definovaná 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 na 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 počas troch týždňov podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. 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 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 skúšajúcim. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnával s placebom.

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké vopred definované 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 mesiacov antikoagulačnej liečby, 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 štúdií Einstein DVT (pozri tabuľku 6) rivaroxabán preukázal non-inferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443 – 1 042), $p = 0,076$ (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95% IS: 0,47 – 0,95), nominálna hodnota $p = 0,027$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času 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 uvedenom poradí. V skupine enoxaparín/VKA 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 nežávažné krvácavé príhody), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné („major“) krvácavé príhody) bola v oboch liečebných skupinách podobná.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie Einstein DVT fázy III

Skúmaná populácia	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka 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/smŕť, pri ktorej PE nie je možné vylúčiť	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné 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 7) 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 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 dĺžky liečby 3, 6 a 12 mesiacov, v uvedenom poradí. V skupine enoxaparín/VKA 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 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie Einstein PE fázy III

Skúmaná populácia	4 832 pacientov s akútnou symptomatickou PE	
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/smŕť, pri ktorej PE nie je možné vylúčiť	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácané príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) 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 definovaná súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo súhrnnej analýzy štúdií Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Skúmaná populácia	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou DVT alebo PE	
Dávka a dĺžka liečby	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 4 150	Enoxaparín/VKA ^{b)} 3, 6 alebo 12 mesiacov N = 4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Smrteľná PE/smŕť, pri ktorej PE nie je možné vylúčiť	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 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 9) 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 alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie 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	42

	(1,3 %)	(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 PE nie je možné vylúčiť	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 štúdií Einstein Choice (pozri tabuľku 10) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiorný vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné („major“) krvácané príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie Einstein Choice fázy III

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

* $p < 0,001$ (superiorita) 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 liečbou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely, vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných výhodiskových 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 úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95% IS 0,24 – 1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

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

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov

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

Štúdia fázy III programu EINSTEIN Junior bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená, multicentrická klinická štúdia u 500 pediatrických pacientov (vo veku od narodenia do < 18 rokov) s potvrdeným akútnym VTE. 276 detí bolo vo veku 12 až < 18 rokov, 101 detí vo veku 6 až < 12 rokov, 69 detí vo veku 2 až < 6 rokov a 54 detí vo veku < 2 roky.

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

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

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

Primárny ukazovateľ účinnosti bol symptomatický rekurentný VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného („major“) krvácania a klinicky významného nezávažného krvácania (*Clinically Relevant Non-Major Bleeding*, CRNMB). Všetky ukazovatele účinnosti a bezpečnosti boli centrálne posudzované nezávislou komisiou zaslepenou pre priradenie liečby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v tabuľke 11 a tabuľke 12 nižšie.

Rekurentný VTE sa vyskytol v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický rekurentný VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže pri opakovanom zobrazení došlo u 128 z 335 pacientov liečených rivaroxabánom a u 43 zo 165 pacientov v skupine s komparátorom. Tieto zistenia boli vo všeobecnosti podobné medzi všetkými vekovými skupinami. V skupine s rivaroxabánom bolo 119 (36,2 %) detí s akýmkoľvek krvácaním spojeným s liečbou a v skupine s komparátorom to bolo 45 (27,8 %) detí.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavného liečebného obdobia

Príhoda	Rivaroxabán N = 335*	Komparátor N = 165*
Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95% IS 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95% IS 1,2 % – 6,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie pri opakovanom zobrazení	5 (1,5 %, 95% IS 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95% IS 1,6 % – 7,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny pri opakovanom zobrazení	21 (6,3 %, 95% IS 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95% IS 7,3 % – 17,4 %)
Normalizácia pri opakovanom zobrazení	128 (38,2 %, 95% IS 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95% IS 19,8 % – 33,0 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95% IS 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95% IS 2,0 % – 8,4 %)
Fatálna alebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95% IS 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95% IS 0,0 % – 3,1 %)

* FAS (*full analysis set*) = celý analyzovaný súbor, všetky randomizované deti

Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia

	Rivaroxabán N = 329*	Komparátor N = 162*
Kompozit: Závažné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% IS 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95% IS 0,5 % – 5,3 %)
Závažné krvácanie	0 (0,0 %, 95% IS 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95% IS 0,2 % – 4,3 %)
Akémkoľvek krvácanie spojené s liečbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* SAF (*safety analysis set*) = súbor k analýze bezpečnosti, všetky randomizované deti, ktoré dostali aspoň 1 dávku hodnoteného lieku

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

Pacienti s vysokým rizikom antifosfolipidového syndrómu s trojitou pozitivitou

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí mali vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické 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 pre rivaroxabán vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu tromboembolických príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

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

V dôsledku zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená perorálna biologická dostupnosť 66 % pre 20 mg tabletu užitú nalačno. Keď sa tablety rivaroxabánu 20 mg užívali spolu s jedlom, pozorovalo sa zvýšenie priemernej AUC o 39 % v porovnaní s užitím tabliet nalačno, čo naznačuje takmer úplnú absorpciu a vysokú perorálnu biologickú dostupnosť. Rivaroxabán 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

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

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

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa rivaroxabán vo forme granulátu uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles $C_{\max}$ v porovnaní s hodnotami 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 skôr použiteľné pre nižšie dávky rivaroxabánu.

Pediatrická populácia

Deti užívali tablety alebo perorálnu suspenziu rivaroxabánu počas alebo tesne po podaní výživy alebo po užití jedla a s typickou dávkou tekutiny na zabezpečenie užitia odpovedajúcej dávky u detí. Tak ako u dospelých, rivaroxabán sa po perorálnom podaní vo forme tablety alebo granulátu na perorálnu suspenziu u detí ľahko absorboval. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi rýchlosťou absorpcie ani

rozsahom absorpcie medzi tabletou a granulátom na perorálnu suspenziu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom. Rivaroxabán 20 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Pediatrická populácia

Údaje *in vitro* nenaznačujú relevantné rozdiely vo väzbe rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny u detí rôznych vekových skupín a v porovnaní s dospelými. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní rivaroxabánu deťom. Hodnota V_{ss} odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až < 18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre osobu s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú u dospelých 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.

Pediatrická populácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

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

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s cirhózou s ľahkou 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 kontrolnou skupinou zdravých dobrovoľníkov. 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).

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

Porucha funkcie obličiek

Zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie, čo sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu. U osôb s ľahkou (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 ľahkou, 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 opatnosťou (pozri časť 4.4).

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

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

Tabuľka 13: Súhrnná štatistika (geometrický priemer (90% interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v rovnovážnom stave ($\mu\text{g/l}$) podľa režimu dávkovania a veku

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

n.c. (not calculated) = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (*lower limit of quantification*, LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ = 0,5 $\mu\text{g/l}$).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5 mg – 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom Emax. Pre PT opísal lineárny ohraničený model vo všeobecnosti údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensov 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 $\mu\text{g/l}$). Výsledky analýz FK/FD v štúdiách fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)
monohydrát laktózy
hypromelóza (E 464)
kroskarmelóza, sodná soľ (E 468)
stearát horečnatý (E 572)
laurylsíran sodný

Filmový obal

makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E 1209)
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
glycerol-monokaprylokaprát (E 471)
polyvinylalkohol (E 1203)
čierny oxid železitý (E 172)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE fľaštičky: 100 dní.

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení HDPE fľaštičky: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 14, 28, 30, 42, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch.

100 filmom obalených tabliet v HDPE 30 ml bielej fľaštičke s PP detským bezpečnostným uzáverom.

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 (pozri časť 4.2). 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 rozdrvených 15 mg alebo 20 mg tabliet rivaroxabánu má po dávke okamžite nasledovať podanie enterálnej výživy.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0332/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025