

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xanirva DUO 2,5 mg/50 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xanirva DUO je samostatne alebo pri súbežnom podávaní s klopidoogrelom alebo tiklopidínom indikovaná na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (*acute coronary syndrome*, ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Xanirva DUO je indikovaná na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ischemickou chorobou srdca (*coronary artery disease*, CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (*peripheral artery disease*, PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- ACS

Pacienti musia užívať jednu kapsulu Xanirvy DUO dvakrát denne buď samostatne, alebo k tomu ešte dennú dávku 75 mg klopidoogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu.

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

Liečba Xanirvou DUO má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane revaskularizačných výkonov); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba normálne ukončená.

- CAD/PAD

Pacienti musia užívať jednu kapsulu Xanirvy DUO dvakrát denne.

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

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

- ACS, CAD/PAD

Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou

U pacientov s akútnou trombotickou príhodou alebo vaskulárnym výkonom a potrebou duálnej antiagregačnej liečby sa má posúdiť pokračovanie v liečbe Xanirvou DUO v závislosti od typu príhody alebo výkonu a antiagregačného režimu.

Vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou podľa odporúčania v nasledujúcom plánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Zmena liečby z antagonistov vitamínu K (VKA) na Xanirvu DUO

U pacientov, ktorí podstupujú zmenu liečby z VKA na Xanirvu DUO, sa hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) po užití Xanirvy DUO môžu falošne zvýšiť. Meranie hodnôt INR nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Xanirvy DUO, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

Zmena liečby z Xanirvy DUO na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas zmeny liečby z Xanirvy DUO na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Je potrebné upozorniť, že Xanirva DUO môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Xanirvu DUO

U pacientov súbežne používajúcich parenterálne antikoagulancium sa má ukončiť podávanie parenterálneho antikoagulancia a začať liečba Xanirvou DUO 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 Xanirvy DUO na parenterálne antikoagulancia

Prvá dávka parenterálneho antikoagulancia sa má podať v čase, kedy sa má užiť nasledujúca dávka Xanirvy DUO.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) naznačujú, že sú signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. Riziko poruchy funkcie obličiek a akútneho renálneho zlyhania môže byť ďalej zvýšené kyselinou acetylsalicylovou. Použitie Xanirvy DUO je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Porucha funkcie pečene

Xanirva DUO je kontraindikovaná u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým skóre B a C. U pacientov s poruchou funkcie pečene liečených Xanirvou DUO je potrebné dôkladné lekárske sledovanie (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

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

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xanirvy DUO u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa neodporúča používať Xanirvu DUO u detí mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Xanirva DUO je na perorálne použitie.

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

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé kapsuly, sa kapsula môže tesne pred podaním otvoriť a obsah kapsuly sa môže rozdrviť a zmiešať s vodou a podať perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, iné salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

Hemoragická diatéza.

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

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

Závažná, nekontrolovaná srdcová insuficiencia.

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

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

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

Súbežná liečba metotrexátom v dávkach 15 mg alebo viac týždenne (pozri časť 4.5).

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

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

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

U pacientov po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu skúmali v kombinácii s antiagreganciou ASA samotnou alebo ASA a krátkodobým podávaním klopido-grelu. Ak sa vyžaduje, má byť duálna antiagregačná liečba klopido-grelom krátkodobá. Je potrebné vyhnúť sa dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

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

Dôkladné lekárske sledovanie je potrebné najmä v týchto prípadoch:

- precitlivenosť na iné analgetiká/protizápalové lieky/antireumatiká alebo iné alergénne látky (pozri časť 4.3);
- iné alergie (napr. kožné reakcie, svrbenie, žihľavka);
- bronchiálna astma, senná nádcha, opuch nosovej sliznice (nosové polypy) alebo chronické respiračné poruchy;
- anamnéza peptického vredu alebo krvácania;
- pacienti s poruchou funkcie pečene;
- pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo zníženou kardiovaskulárnou cirkuláciou (napr. ochorenie renálnych ciev, kongestívne zlyhávanie srdca, strata objemu, veľký chirurgický zákrok, sepsa alebo závažné krvácavé príhody): riziko poruchy funkcie obličiek a akútneho zlyhania obličiek môže byť ďalej zvýšené kyselinou acetylsalicylovou;
- pred chirurgickým zákrokom (aj menším zákrokom, ako je extrakcia zubov): môže byť zvýšený sklon ku krvácaniu;
- pacienti so závažným deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy: kyselina acetylsalicylová môže vyvolať hemolýzu alebo hemolytickú anémiu. Riziko hemolýzy môžu zvýšiť faktory, ako sú vysoké dávky, horúčka alebo akútne infekcie.

V nízkych dávkach znižuje kyselina acetylsalicylová vylučovanie kyseliny močovej. To môže u rizikových pacientov vyvolať záchvat dny.

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, pacienti užívajúci Xanirvu DUO majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa pri použití odporúča opatrnosť. Liečbu Xanirvou DUO je potrebné pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

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

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto je potrebné užívanie Xanirvy DUO v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania zvážiť oproti prínosu liečby v oblasti prevencie aterotrombotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo sledovať kvôli prejavom a príznakom krvácajúcich komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

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

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min), ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu, sa má Xanirva DUO užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Interakcie s inými liekmi

Užívanie Xanirvy DUO sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-glykoproteínu (P-gp), a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

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

Pri súbežnej antikoagulačnej liečbe je potrebné dôkladné lekárske sledovanie.

Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

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

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

Pacienti s nádorovým ochorením

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

Xanirva DUO 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 Xanirvy DUO neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Xanirva DUO poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xanirvou DUO neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) vrátane rivaroxabánu sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. U pacientov, ktorí sú trojit 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 po prekonanej cievnej mozgovej príhode a/alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA)

Pacienti s ACS

Xanirva DUO je kontraindikovaná na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo TIA, bolo skúmaných, ale z dostupných obmedzených údajov vyplýva, že liečba rivaroxabánom nie je prínosom pre týchto pacientov.

Pacienti s CAD/PAD

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

Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD po prekonanej cievnej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu, je potrebné vyhnúť sa liečbe Xanirvou DUO.

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 vzniku epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní kvôli výskytu 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 zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s užívaním Xanirvy DUO. Inhibítory agregácie krvných doštičiek zvyčajne zvyšujú riziko krvácania a predlžujú čas krvácania, čo môže vyžadovať prerušenie liečby Xanirvou DUO.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta nie je známe.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického zákroku sa má na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné, užívanie Xanirvy DUO ukončiť najmenej 12 hodín pred zákrokom. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, liečba Xanirvou DUO sa má prerušiť, pretože inhibítory agregácie krvných doštičiek môžu predĺžiť čas krvácania a zvýšiť tendenciu ku krvácaniu.

Ak zákrok nie je možné oddialiť, je potrebné zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

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

Starší pacienti

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

Kožné reakcie

Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s užívaním rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a syndrómu liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS syndróm) (pozri časť 4.8). Predpokladá sa, že u pacientov je najvyššie riziko vzniku týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba Xanirvou DUO ukončiť.

Pomocné látky

Xanirva DUO 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 kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Xanirvou DUO. Keďže Xanirva DUO obsahuje rivaroxabán a kyselinu acetylsalicylovú, pri liečbe Xanirvou DUO sa môžu vyskytnúť akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené pri týchto liečivách jednotlivo.

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

Pri liečivách, 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 ku 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. (Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek, pozri časť 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulancia/Trombolytika

Xanirva DUO môže zvýšiť riziko krvácania, ak sa užíva pred trombolytickou liečbou. Preto je potrebné venovať pozornosť prejavom vonkajšieho alebo vnútorného krvácania (napr. modrinám) u pacientov, ktorí majú podstúpiť trombolytickú liečbu.

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

NSAID/protizápalové lieky a antireumatiká

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

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

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

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa podávajú súbežne. V štúdiu, v ktorej bola jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu podaná 8 hodín pred alebo 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej v liekovej forme s rýchlym uvoľňovaním (81 mg), bol účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek znížený. Vzhľadom na obmedzené dostupné údaje a neistotu pri extrapolácii *ex vivo* údajov na klinickú situáciu však nie je možné vyvodiť jednoznačné závery týkajúce sa pravidelného užívania ibuprofenu.

Je nepravdepodobné, že by príležitostné užívanie ibuprofenu spôsobilo relevantnú klinickú interakciu.

Inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní kyseliny acetylsalicylovej a inhibítorov agregácie trombocytov (napr. tiklopidín, klopidoogrel) bolo pozorované klinicky významné predĺženie času krvácania.

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

Systémové glukokortikoidy

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

Alkohol

Súbežné podávanie alkoholu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Digoxín a lítium

Kyselina acetylsalicylová znižuje renálnu exkréciu digoxínu a lítia, čo vedie k zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií. Pri začatí a ukončení liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Antidiabetiká napr. deriváty sulfonylmočoviny a inzulín

Salicyláty môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík. Preto môže byť vhodné znížiť dávkovanie antidiabetika, ak sa používajú vysoké dávky salicylátov. Odporúča sa zvýšené monitorovanie hladiny glukózy v krvi.

Metotrexát

Kyselina acetylsalicylová zvyšuje hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Preto je súbežné podávanie metotrexátu (v dávkach > 15 mg/týždeň) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikované. Pri dávkach < 15 mg/týždeň sa majú počas prvých týždňov kombinovanej liečby vykonávať týždenné kontroly krvného obrazu. Zvýšené sledovanie je potrebné aj pri mierne zníženej funkcii obličiek, ako aj u starších pacientov (pozri časť 4.3).

Cyklosporín, takrolimus

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. Pri súbežnom podávaní týchto liečiv s kyselinou acetylsalicylovou je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Kyselina valproová

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

Fenytoín

Salicylát znižuje väzbu fenytoínu na plazmatický albumín. To môže viesť k zníženiu celkovej hladiny fenytoínu v plazme, ale aj k zvýšeniu voľnej frakcie fenytoínu. Koncentrácia voľného fenytoínu a tým aj terapeutický účinok sa nezdajú byť významne ovplyvnené.

Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid)

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

SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného používania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania.

Warfarín

Zmena liečby z antagonistu vitamínu K, warfarínu, (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxabán (20 mg) alebo z rivaroxabánu (20 mg) na warfarín (INR 2,0 až 3,0) zvýšila 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 vyšetrenia 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, môže sa použiť meranie INR pri C_{through} rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Iné súbežné liečby

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

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

Bolo pozorované oslabenie účinku pri súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej s antagonistami aldosterónu (spironolaktón a kanrenoát), slučkovými diuretikami (napr. furosemid), antihypertenzívami (najmä ACE inhibítory), urikozurikami (napr. probenecid, benzbromarón). Metamizol môže pri súbežnom podávaní s kyselinou acetylsalicylovou znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Metamizol sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich Xanirvu DUO kvôli kardioprotekcii.

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť Xanirvy DUO nebola u tehotných žien stanovená.

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

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať škodlivý účinok na tehotenstvo a/alebo embryofetálny vývin.

Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov, srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínov v skorej fáze tehotenstva.

V dôsledku potenciálnej reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania, dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, zvýšeného rizika potratov, srdcových malformácií a gastroschízy je Xanirva DUO kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Xanirvou DUO zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xanirvy DUO nebola u dojčiacich žien stanovená.

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

Kyselina acetylsalicylová a jej metabolity sa v malom množstve vylučujú do ľudského mlieka.

Xanirva DUO je preto kontraindikovaná počas dojčenia (pozri časť 4.3). Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Xanirvou DUO sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne špecifické skúšania s Xanirvou DUO u ľudí na hodnotenie účinkov na fertilitu.

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xanirva DUO má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby rivaroxabánom sa hlásili 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

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické štúdie s Xanirvou DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly, avšak bioekvivalencia Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly so súbežne podávaným rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou bola preukázaná prostredníctvom FK/FD klinickej štúdie (klinická štúdia PAO-P8-022) (pozri časť 5.1 a 5.2).

Prehľad bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené pre Xanirvu DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly počas klinickej štúdie PAO-P8-022 boli v súlade so známymi bezpečnostnými profilmi rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podávali ako samostatné lieky.

V tomto skúšaní dostalo Xanirvu DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly 67 zdravých účastníkov a najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli bolesť hlavy (7,3 %) a zápcha (4,4 %).

Rivaroxabán

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.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou, buď v monoterapii alebo pri kombinovanej liečbe, sú zhrnuté nižšie v tabuľke 1 na základe triedy orgánových systémov (podľa databázy MedDRA) a podľa frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri liečbe rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou, buď v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov) ^a	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^{a,b} , trombocytopenia ^a	krvácanie (vrátane krvácania z nosa, krvácania d'asien, kožného krvácania alebo krvácania z urogenitálneho traktu s možným predĺžením času krvácania) ^c		hemolýza ^c , hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému				
	alergická reakcia ^a , alergická dermatitída ^a , angioedém a	precitlivenosť (vrátane reakcií z precitlivenosti	anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku ^a	

	alergický edém ^a	kože, dýchacích ciest, gastrointesti- nálneho traktu a kardiovasku- lárneho systému, najmä u astmatikov) ^c		
Poruchy nervového systému				
závrat ^a , bolesť hlavy ^a	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia ^{a,c} , synkopa ^a			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie) ^a				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia ^a			
Poruchy ciev				
hypotenzia ^a , hematóm ^a				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácanie z nosa ^a , hemoptýza ^a			eozinofilná pneumónia ^a	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácanie d'asien ^a , krvácanie z gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka) ^{a,c} , bolesť v gastrointestinálnom trakte a bolesť brucha ^{a,c} , dyspepsia ^{a,c} , nauzea ^{a,c} , zápcha ^{a,b} , hnačka ^{a,c} , vracanie ^{a,b,c} , pálenie záhy ^c	sucho v ústach ^a , gastrointestinálny vred ^c , gastrointestinálne krvácanie ^c , anémia z nedostatku železa ^c , gastrointestinálny zápal ^c			
Poruchy pečene a žlčových ciest				
zvýšené hladiny transamináz ^a	porucha funkcie pečene ^a , zvýšený bilirubín ^a , zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^{a,b} , zvýšená GGT ^{a,b}	žltacka ^a , zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho) ^a , cholestáza ^a , hepatitída (vrátane hepato-		

		celulárneho poškodenia) ^a		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu) ^a , vyrážka ^a , ekchymóza ^a , kožné krvácanie a podkožné krvácanie ^a	žihľavka ^a , kožná reakcia (vrátane veľmi zriedkavých prípadov multiformného erytému) ^c		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ^a , DRESS syndróm ^a	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
bolesť v končatinách ^{a,b}	hemartróza ^a	svalová hemorágia ^a		kompartment syndróm sekundárne po krvácaní ^a
Poruchy obličiek a močových ciest				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^d) ^a , porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi) ^a			akútne zlyhanie obličiek ^c , porucha funkcie obličiek ^c	zlyhanie obličiek/ akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie ^a , nefropatia súvisiaca s antikoagulantami ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
horúčka ^{a,b} , periférny edém ^a , znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie) ^a	Pocit nevoľnosti (vrátane malátnosti) ^a	lokalizovaný edém ^{a,b}		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^{a,b} , zvýšená lipáza ^{a,b} , zvýšená amyláza ^{a,b}			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
hemorágia po chirurgickom zákroku (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany) ^a , kontúzia ^a , mokvanie rany ^{a,b}		cievne pseudoaneurizmy ^{a,c}		
Poruchy metabolizmu a výživy				
			hypoglykémia ^c , frakčné vylučovanie kyseliny močovej ^c , dna ^c	

^a: pozorované pri súbežnom podávaní rivaroxabánu s kyselinou acetylsalicylovou

^b: pozorované pri súbežnom podávaní rivaroxabánu s kyselinou acetylsalicylovou pri prevencii venóznej trombembólie (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedra alebo kolena

^c: pozorované pri monoterapii kyselinou acetylsalicylovou

^d: pozorované pri súbežnom podávaní rivaroxabánu s kyselinou acetylsalicylovou pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien < 55 rokov

^e: pozorované pri súbežnom podávaní rivaroxabánu s kyselinou acetylsalicylovou ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Liečba krvácania). V klinických štúdiách sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo slizničné krvácanie (t. j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. Preto, okrem primeraného klinického sledovania, pokiaľ sa to považuje za vhodné, môže byť laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu prínosom k detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou závažnou artériovou 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 sa hlásili 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.

V súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej sa vyskytli zriedkavé až veľmi zriedkavé hlásenia závažného krvácania, ako je krvácanie do mozgu, najmä u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou a/alebo pri súbežnej antikoagulačnej liečbe, ktoré môže byť v ojedinelých prípadoch život ohrozujúce. Počas liečby kyselinou acetylsalicylovou bola u pacientov so závažným deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy hlásená hemolýza a hemolytická anémia.

Krvácanie, ako je krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, krvácanie do kože alebo krvácanie z urogenitálneho traktu s možným predĺžením času krvácania (pozri časť 4.4). Tento účinok môže pretrvávať 4 až 8 dní po podaní kyseliny acetylsalicylovej.

V prípade predchádzajúceho poškodenia črevnej sliznice sa po podaní kyseliny acetylsalicylovej môžu v črevnom lúmene vytvoriť viaceré membrány, ktoré môžu následne viesť k stenóze. Ak sa objaví čierna stolica alebo vracanie krvi (prejavy závažného žalúdočného krvácania), je potrebné ihneď kontaktovať lekára.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Rivaroxabán

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

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

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

Liečba krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán, nastane krvavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Liečba má byť individuálna podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza so zaistením kontroly krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné produkty (erytrocyty alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty. Ak krvácanie nie je možné kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, môže sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora Xa (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Môže sa zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania.

V prípade závažného krvácania sa má podľa dostupných možností zvážiť konzultácia s odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Hlavným príznakom akútnej intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou je závažná porucha acidobázickej rovnováhy. Respiračná alkalóza v dôsledku zrýchleného dýchania sa vyskytuje aj v rámci rozsahu terapeutической dávky. Táto je kompenzovaná zvýšeným vylučovaním hydrogenuhličitanu obličkami, čím sa zachováva normálna hodnota pH krvi. Pri toxických dávkach už takáto kompenzácia nie je dostatočná a dochádza k poklesu pH krvi a koncentrácie hydrogenuhličitanu. Hodnota pCO_2 v plazme môže byť dočasne normálna. Vzniká obraz zdanlivej metabolickej acidózy, v skutočnosti však ide o kombináciu respiračnej a metabolickej acidózy. Dôvody sú: útlm dýchania navodený toxickými dávkami, hromadenie kyselín (okrem iného kyseliny sírovej a fosforečnej, ako aj kyseliny salicylovej, kyseliny mliečnej, kyseliny acetoctovej a ďalších), čiastočne v dôsledku zníženého vylučovania obličkami v dôsledku poruchy metabolizmu sacharidov. Výsledkom je porucha rovnováhy elektrolytov. Stráca sa väčšie množstvo draslíka.

Príznaky akútnej intoxikácie

Príznaky pri akútnej intoxikácii ľahšieho stupňa (200 – 400 µg/ml): Okrem porúch acidobázickej a elektrolytovej rovnováhy (napr. strata draslíka), hypoglykémie, kožných erupcií a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené aj hyperventilácia, hučanie v ušiach, nauzea, vracanie, poruchy zraku a sluchu, bolesť hlavy, závrat a zmätenosť.

V prípade závažnej intoxikácie (nad 400 µg/ml) sa môžu vyskytnúť delírium, tremor, dyspnoe, potenie, exsikóza, hypertermia a kóma.

Pri letálnych intoxikáciách býva príčinou smrti zvyčajne respiračné zlyhanie.

Liečba intoxikácie

Terapeutické opatrenia na zvládnutie intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou závisia od rozsahu, štádia a klinických príznakov intoxikácie. Zodpovedajú zvyčajným opatreniam na zníženie absorpcie účinnej látky a kontrolu rovnováhy tekutín a elektrolytov, ako aj porúch termoregulácie a dýchania.

Hlavné sú opatrenia vedúce k urýchleniu klérens a k obnoveniu acidobázickej a elektrolytovej rovnováhy. Okrem podávania infúzných roztokov s hydrogenuhličitanom sodným a chloridom draselným sa podávajú aj diuretiká. Moč má mať zásaditú reakciu, aby sa zvýšil stupeň ionizácie salicylátov a tým sa znížila ich spätná resorpcia v tubuloch.

Dôrazne sa odporúča monitorovanie krvných parametrov (pH, pCO₂, koncentrácia hydrogenuhličitanových a draselných iónov a i.). V závažných prípadoch môže byť potrebná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AF51

Xanirva DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly je kombináciou dvoch antitrombotických liečiv na prevenciu aterotrombotických príhod.

Mechanizmus účinku

Rivaroxabán

Rivaroxabán je vysoko selektívny, priamy inhibítor faktora Xa s perorálnou biologickou dostupnosťou.

Inhibíciou faktora Xa sa preruší vnútorná a vonkajšia cesta kaskády zrážania krvi, čím sa inhibuje tvorba trombínu aj vznik trombov. Rivaroxabán neinhibuje trombín (aktivovaný faktor II) a nedokázali sa žiadne účinky na trombocyty.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová má ireverzibilný antiagregačný účinok na trombocyty. Tento účinok je dosiahnutý acetyláciou cyklooxygenázy. Tým dochádza k ireverzibilnej inhibícii tvorby tromboxánu A₂ (prostaglandínu, ktorý podporuje agregáciu krvných doštičiek a má vazokonstrikčný účinok) v krvných doštičkách. Ide o trvalý účinok, ktorý zvyčajne pretrváva počas celej 8-dňovej životnosti trombocytu.

Paradoxne, kyselina acetylsalicylová tiež inhibuje tvorbu prostacyklínu (prostaglandínu s antiagregačným, ale vazodilatačným účinkom) v endotelových bunkách cievnej steny. Tento účinok je však dočasný. Po eliminácii kyseliny acetylsalicylovej z krvi sa prostacyklín opäť tvorí v zárodočných endotelových bunkách.

V dôsledku toho kyselina acetylsalicylová pri nízkych dávkach podávaných raz denne (< 100 mg/deň) blokuje tvorbu tromboxánu A₂ v krvných doštičkách bez výrazného ovplyvnenia tvorby prostacyklínu.

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (*prothrombin time*, PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenciá môžu poskytovať 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.

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

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky. Neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti.

Avšak, ak je to klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

S Xanirvou DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly sa nevykonali žiadne terapeutické klinické štúdie, avšak bola preukázaná bioekvivalencia Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly so súbežne podávaným rivaroxabánom a kyselinou acetylsalicylovou (klinická štúdia PAO-P8-022) (FK parametre pozri v časti 5.2). Preukázanie farmakodynamického účinku Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly bolo založené na náhradnom markeri, a to inhibícii syntézy tromboxánu B₂ (TxB₂), ktorý je všeobecne akceptovaný ako náhradný ukazovateľ agregácie trombocytov a tiež účinnosti v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod.

FD ekvivalencia Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly so súbežne podávanými tabletami rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej (klinická štúdia PAO-P8-022).

Primárnym FD cieľom tejto štúdie bolo preukázať ekvivalenciu po opakovanom perorálnom podaní medzi Xanirvou DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly a samostatnou tabletou kyseliny acetylsalicylovej súbežne podávanou s rivaroxabánom, na základe hladiny náhradného markera tromboxánu B₂ (TxB₂). V tejto štúdii bolo 41 zdravých účastníkov liečených skúšaným liekom (1 x Xanirva DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly) podávaným dvakrát denne (približne s 12-hodinovým odstupom) počas 8 po sebe nasledujúcich dní (celkovo 16 podaní). 42 zdravých účastníkov (vrátane 10 obéznych) bolo liečených referenčným liekom-1 (1 × 2,5 mg filmom obalená tableta rivaroxabánu (Xarelto)) podávaným dvakrát denne počas 8 po sebe nasledujúcich dní, ráno a večer (približne s 12 hodinovým odstupom), celkovo 16 podaní a referenčným liekom-2 (1 × 100 mg tableta kyseliny acetylsalicylovej (Aspirin)) podávaným jedenkrát denne, ráno, počas 8 po sebe nasledujúcich dní, celkovo 8 podaní. Pri rannom podávaní bol referenčný liek-1 a referenčný liek-2 podávaný súčasne.

Na preukázanie terapeutickkej ekvivalencie boli po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania odhadnuté tieto FD parametre:

- Koncentrácia TxB₂ po 24 hodinách (C₂₄) (Tabuľka 2)
- Plocha pod krivkou koncentrácie TxB₂ v čase od 0 do 24 hodín (AUC₀₋₂₄) (Tabuľka 2)
- Odpoveď účastníkov na liečbu (skúšaný liek alebo referenčný liek) (Tabuľka 3)

Tabuľka 2: Porovnanie štatistických výsledkov pre TxB₂ po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania (PAO P8-022)

Parameter	Geometrický priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov ^a		95% interval spoľahlivosti (%)		
	Liečba-3	Liečba-4	Pomer		
	(skúšaný liek) N = 38	(referenčný liek) N = 40	(%)	Horný	Dolný
C ₂₄	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
AUC ₀₋₂₄	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

^a jednotky sú ng/ml pre C₂₄ a ng·h/ml pre AUC₂₄

Odhad hranice ekvivalencie bol založený na cieľovom terapeutickom rozsahu náhradného markera TxB₂ (1 ng/ml až 10 ng/ml), ktorý zodpovedá inhibícii TxB₂ > 97 %. Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania bola horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) vypočítaná z exponenciálu ln-transformovaných parametrov C₂₄ v skupine so skúšaným liekom a v referenčnej skupine v rámci cieľového terapeutického rozmedzia (< 10 ng/ml) s hodnotami 2,59 ng/ml v skupine so skúšaným liekom a 4,77 ng/ml v referenčnej skupine (pozri Tabuľku 2).

Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania sú pomery skúšaný liek/referenčný liek (95 % IS) 54,19 % (49,07 – 59,86 %) pre C₂₄ a 61,56 % (55,00 – 68,91 %) pre AUC₂₄. Štatistické výsledky skúšaný liek/referenčný liek ukazujú, že pomery geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov a 95 % IS pre C₂₄ a AUC₀₋₂₄ boli v rámci ekvivalenčných hraníc (pozri Tabuľku 2). Na základe porovnateľných výsledkov hladín náhradného markera TxB₂ sa skúšaný liek považuje za terapeuticky ekvivalentný s referenčným liekom podávaným nalačno zdravým aj obéznym dospelým účastníkom.

Vyhodnotila a kategorizovala sa aj odpoveď účastníkov na liečbu (skúšaný liek alebo referenčný liek). Účastníci boli kategorizovaní ako reagujúci (inhibícia ako úspešná liečba: I₂₄ > 97 %, reagujúci s neúplnou inhibíciou: I₂₄ ≥ 95 % a ≤ 97 %) alebo nereagujúci (inhibícia ako neúspešná liečba: I₂₄ < 95 %) (Tabuľka 3).

V tabuľke 3 je uvedený súhrn odpovedí účastníkov na ASA po 8-dňovom perorálnom podávaní dávky lieku s fixnou kombináciou (skúšaný liek – podávaný dvakrát denne) a súbežnom podávaní Xareltu (dvakrát denne) a Aspirínu (100 mg jedenkrát denne) na základe kategórií inhibície náhradného markera TxB₂.

Tabuľka 3: Súhrn odpovedí účastníkov na 8. deň po opakovanom podávaní dávok – farmakodynamická populácia (PAO P8-022)

Odpoveď	Liečba			
	Liečba-3 (skúšaný liek) N = 42		Liečba-4 (referenčný liek) N = 42	
	n	(%)	n	(%)
Reagujúci (I ₂₄ > 97%)	40	100,00	41	97,62
Reagujúci s neúplnou inhibíciou (I ₂₄ ≥ 95% a ≤ 97%)	0	0,00	1	2,38
Nereagujúci (I ₂₄ < 95%)	0	0,00	0	0,00

Po 8 dňoch podávania liečby všetci účastníci (100 %) reagovali na skúšaný liek (I₂₄ > 97 %) a 41 zo 42 účastníkov (97,62 %) reagovalo na referenčný liek (I₂₄ > 97 %), čo naznačuje rovnaký stupeň inhibície medzi skúšaným a referenčným liekom (pozri Tabuľku 3).

Xanirva DUO preukázala porovnateľný terapeutický účinok z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (prostredníctvom náhradného markera TxB₂), v porovnaní so štandardnou liečbou, t. j. súbežným podávaním rivaroxabánu a ASA, a to aj napriek rozdielnemu dávkovaniu liečiva ASA (dvakrát denne vs jedenkrát denne).

Rivaroxabán

ACS

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

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

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

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

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

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N = 5 114 n (%) pomer rizika (HR) (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N = 5 113 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Smrť zo všetkých príčin, IM alebo cievna mozgová príhoda	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulárna smrť	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Smrť zo všetkých príčin	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt myokardu (IM)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Cievna mozgová príhoda	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombóza stentu	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

^{a)} modifikovaná „intent-to-treat“ analýza („intent-to-treat“ celková analýza pre trombózu stentu)

^{b)} vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

* štatisticky superiórne

** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom podstupujúci PCI ^{a)}	
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N = 3 114 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N = 3 096 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulárna smrť	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Smrť zo všetkých príčin	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Infarkt myokardu (IM)	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Cievna mozgová príhoda	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombóza stentu	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

^{a)} modifikovaná „intent-to-treat“ analýza („intent-to-treat“ celková analýza pre trombózu stentu)

^{b)} vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^{a)}	
Liečebná dávka	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N = 5 115 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota ^{b)}	Placebo N = 5 125 n (%)

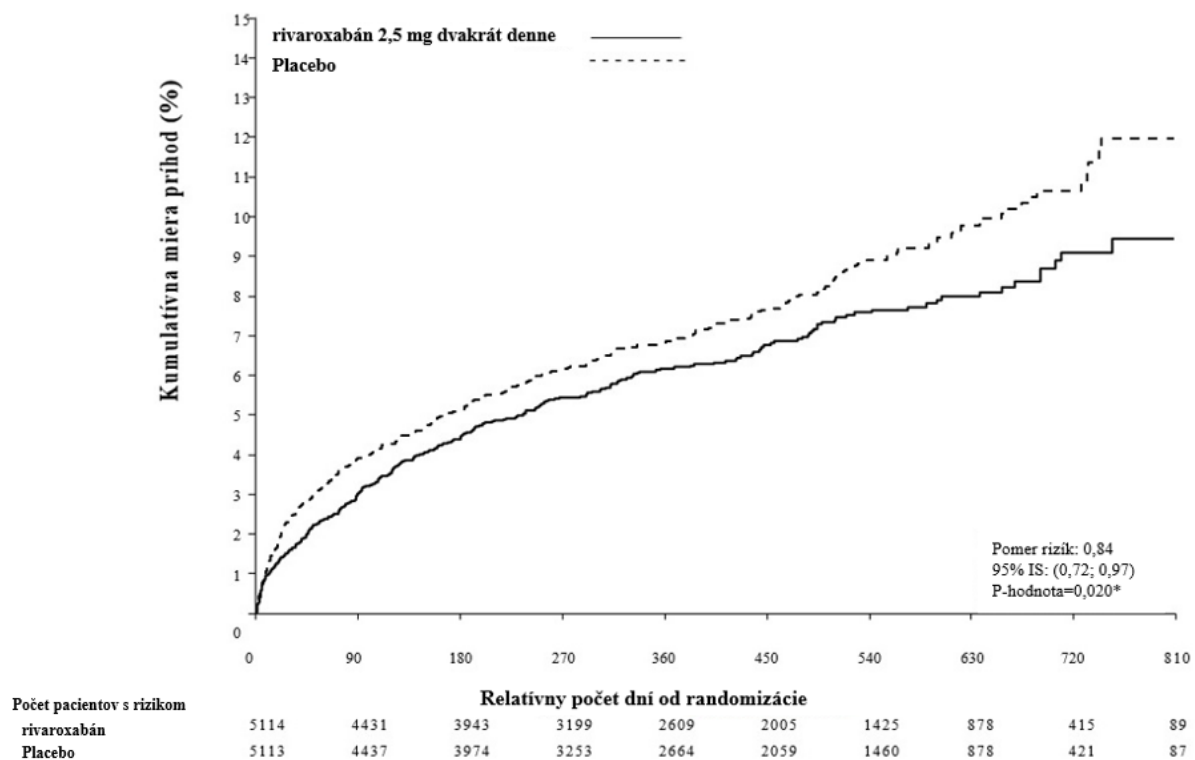
Non-CABG TIMI závažné krvácané príhody	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Fatálne krvácané príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými liečivami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgický zákrok kvôli prítomnému krvácaniu	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) "Safety" populácia, „on treatment“ (populácia, u ktorej bola hodnotená bezpečnosť počas liečby)

b) vs. placebo; p-hodnota log-rank testu

* štatisticky významné

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



CAD/PAD

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

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

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

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali výkony, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla pri artériovom vaskulárnom ochorení alebo mali intermitentnú klaudikáciu s pomerom krvného tlaku meraného na členku/ruke $< 0,90$ a/alebo významnú stenózu periférnej artérie alebo predchádzajúcu revaskularizáciu krčnej tepny alebo asymptomatickú stenózu krčnej tepny $\geq 50\%$.

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

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

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

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

Použitie pantoprazolu v dávke 40 mg jedenkrát denne ako doplnok k antitrombotickej študijnej liečbe u pacientov bez klinickej potreby inhibítora protónovej pumpy nepreukázalo žiadny prínos v prevencii príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu (t. j. kombinácia krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu, ulcerácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu, alebo obštrukcia alebo perforácia v hornej časti gastrointestinálneho traktu); miera výskytu príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu bola 0,39/100 pacientorokov v skupine s pantoprazolom 40 mg jedenkrát denne a 0,44/100 pacientorokov v skupine s placebom jedenkrát denne.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti z fázy III štúdie COMPASS

Sledovaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
Liečebná dávka	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126			
	Pacienti s udalosťami	KM %	Pacienti s udalosťami	KM %	HR (95% IS)	p-hodnota ^{b)}
Cievna mozgová príhoda, IM alebo	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*

kardiovaskulárna smrť						
- cievna mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- infarkt myokardu (IM)	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- kardiovaskulárna smrť	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Smrť zo všetkých príčin	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akútna ischémia končatín	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

^{a)} Súbor pre analýzu všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy.

^{b)} vs. ASA 100 mg; p-hodnota log-rank testu

* Zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

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

Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti z fázy III štúdie COMPASS

Sledovaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne, N = 9 152 n (kumul. riziko%)	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 9 126 n (kumul. riziko%)	Pomer rizika (95% IS) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Fatálne krvácavé príhody	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Symptomatické krvácanie v kritických orgánoch (nefatálne)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvácanie do miesta chirurgického zákroku, ktoré si vyžaduje reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce opätovné otvorenie)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- S hospitalizáciou cez noc	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez hospitalizácie cez noc	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983

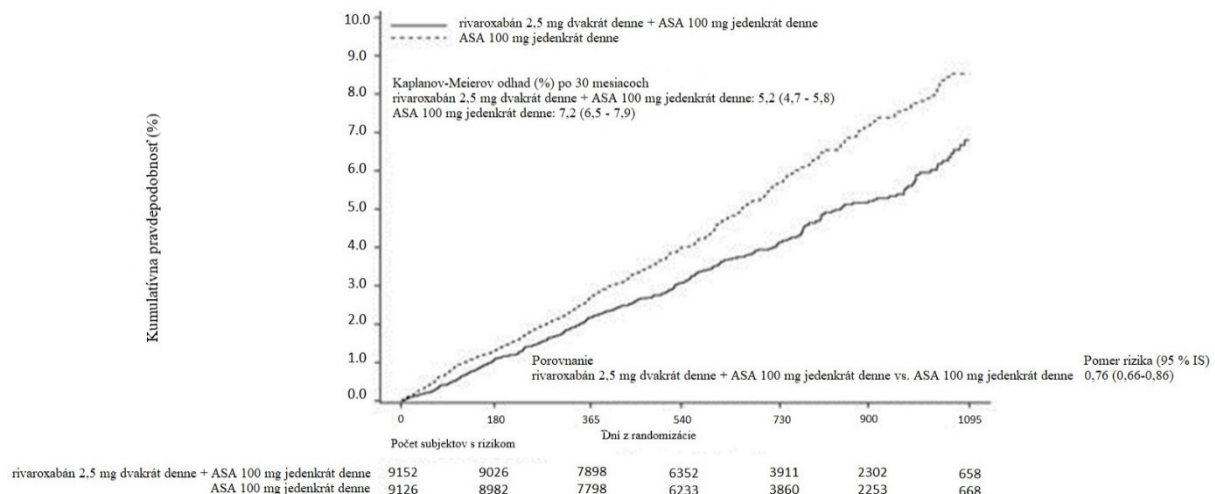
Závažné gastrointestinálne krvácanie	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Závažné intrakraniálne krvácanie	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) Súbory pre analýzu všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy

b) vs. ASA 100 mg; p-hodnota log-rank testu

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

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



IS: interval spoľahlivosti

Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD

V pivotnom, dvojito zaslepenom skúšaní fázy III VOYAGER PAD bolo 6 564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii dolnej končatiny (chirurgickej alebo endovaskulárnej zahŕňajúcej hybridné výkony) z dôvodu symptomatického PAD náhodne priradených v pomere 1:1 do jednej z dvoch skupín antitrombotickej liečby: rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne alebo ASA 100 mg jedenkrát denne. Pacienti mohli dodatočne dostávať štandardnú dávku klopidoogrelu jedenkrát denne po dobu až 6 mesiacov. Cieľom štúdie bolo preukázanie účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu s ASA v prevencii infarktu myokardu, ischemických cievnych mozgových príhod, KV úmrtia, akútnej končatinovej ischémie alebo veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou u pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD. Zaradení boli pacienti vo veku ≥ 50 rokov s dokumentovaným stredne závažným až závažným symptomatickým aterosklerotickým PAD dolnej končatiny so všetkými nasledujúcimi dôkazmi: klinické (t. j. funkčné obmedzenia), anatomické (t. j. dôkaz zobrazením PAD distálne od vonkajšej bedrovej artérie) a hemodynamické (členkovo-ramenný index [*Ankle-Brachial-Index*, ABI] $\leq 0,80$ alebo prstovo-ramenný index [*Toe-Brachial-Index*, TBI] $\leq 0,60$ u pacientov bez revaskularizácie končatiny v anamnéze alebo ABI $\leq 0,85$ alebo TBI $\leq 0,65$ u pacientov s revaskularizáciou končatiny v anamnéze). Pacienti, ktorí potrebovali duálnu antiagregačnú liečbu po dobu > 6 mesiacov alebo akúkoľvek dodatočnú antiagregačnú liečbu inú ako ASA a klopidoogrel alebo perorálnu antiagregačnú liečbu, ako aj pacienti s intrakraniálnym krvácaním, cievnu mozgovou príhodou alebo TIA v anamnéze alebo pacienti s eGFR < 15 ml/min boli vylúčení.

Priemerná doba sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo vo veku > 75 rokov. Medián času od indexovej revaskularizácie do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné výkony). Celkovo 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopidoogrelom s mediánom trvania 31 dní.

Podľa študijného protokolu sa mohla študijná liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej, kvalifikačnej revaskularizácii, a po zabezpečení hemostázy.

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

Sekundárne ukazovatele účinnosti sa testovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri Tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD

Sledovaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne, N = 3 286 n (kumul. riziko %) ^{c)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 278 n (kumul. riziko %) ^{c)}	Pomer rizika (95% IS) ^{d)}
Primárny ukazovateľ účinnosti^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043^{e)}*
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischemická cievna mozgová príhoda	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV úmrtie	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akútna končatinová ischémia ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Veľká amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
Neplánovaný index revaskularizácie končatiny pri rekurentnej ischémii končatiny	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Hospitalizácia kvôli koronárnej alebo periférnej príčine (niektorá z dolných končatín) trombotickej povahy	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Celková mortalita	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Príhody VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Súbor analýzy všetkých randomizovaných pacientov, primárne analýzy; posudzované ICAC.

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

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

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

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

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

* Zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiorne.

IS: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*).

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti z fázy III štúdie VOYAGER PAD

Sledovaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne, N = 3 256 n (kumul. riziko %) ^{b)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N = 3 248 n (kumul. riziko %) ^{b)}	Pomer rizika (95% IS) ^{c)} p-hodnota ^{d)}
TIMI závažné krvácanie (CABG / non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniálne krvácanie	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Zjavné krvácanie spojené s poklesom Hb $\geq$ 5 g/dl/Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH závažné krvácanie	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Fatálne krvácanie	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Nefatálne krvácanie do kritického orgánu	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH klinicky významné nezávažné krvácanie	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Súbor analýzy bezpečnosti (všetci randomizovaní účastníci s najmenej jednou dávkou skúmaného lieku), ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania.

^{b)} n = počet účastníkov s príhodou, N = počet účastníkov s rizikom, % = $100 \cdot n/N$, n/100 pacientorokov = pomer počtu účastníkov s príhodami/kumulatívny čas rizika.

^{c)} HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidoagregácie, pričom jediným kovariantom v modeli bola liečba.

^{d)} p-hodnota (obojsmerný test) sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidoagregácie s liečbou ako faktorom.

CAD so zlyhávaním srdca

Štúdia COMMANDER HF zahŕňala 5 022 pacientov so zlyhávaním srdca a závažným ochorením koronárnych artérií (CAD) po hospitalizácii kvôli dekompenzovanému zlyhávaniu srdca (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jednej z dvoch liečebných skupín: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (n = 2 507) alebo placebom (n = 2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní. Pacienti museli mať symptomatické zlyhávanie srdca najmenej 3 mesiace a ejekčnú frakciu ľavej komory (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) $\leq$ 40 % v priebehu jedného roku pred zaradením. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28%-38%) a 53 % účastníkov bolo podľa klasifikácie NYHA (*New York Heart Association*) triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t. j. zloženého ukazovateľa úmrtnosti zo všetkých príčin, IM (infarkt myokardu) alebo CMP (cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebom s HR = 0,94 (95 % IS 0,84 – 1,05), p = 0,270. Pri všetkých príčinách úmrtnosti nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebom v počte príhod (výskyt príhod na 100 pacientorokov; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % IS: 0,87 až 1,10; p = 0,743). Výskyt príhod v prípade IM na 100 pacientorokov (rivaroxabán vs. placebo) bol 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 % IS: 0,63 až 1,08; p = 0,165) a pre CMP bol výskyt príhod na 100 pacientorokov 1,08 vs. 1,62 (HR: 0,66; 95 % IS: 0,47 až 0,95; p = 0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. kompozit z fatálneho krvácania alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytol u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou

rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR = 0,80; 95 % IS 0,43 – 1,49; $p = 0,484$). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu podľa ISTH definovaného závažného krvácania v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (výskyt príhod na 100 pacientorokov: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % IS: 1,18 až 2,39; $p = 0,003$).

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Skrížená štúdia s jednorazovou a opakovanou dávkou hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku tvrdých kapsúl Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg užívaných dvakrát denne v porovnaní so samostatnými tabletami obsahujúcimi 2,5 mg rivaroxabánu užívanými dvakrát denne a tabletami obsahujúcimi 100 mg kyseliny acetylsalicylovej užívanými jedenkrát denne u zdravých účastníkov a u účastníkov s obezitou (pozri časť 5.1).

Štúdia preukázala, že farmakokinetika jednorazovej dávky rivaroxabánu v Xanirve DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly je bioekvivalentná s rivaroxabánom podávaným súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) ako samostatnými liekmi. Farmakodynamická ekvivalencia medzi tvrdými kapsulami Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg a samostatnou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanou súbežne s rivaroxabánom je uvedená v časti 5.1.

Nasledujúce informácie uvádzajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg.

Absorpcia

Rivaroxabán

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg je vysoká (80 – 100 %) bez ohľadu na stav nalačno/po jedle. Pri dávke 2,5 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} rivaroxabánu. Tablety s rivaroxabánom v dávkach 2,5 mg sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne.

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

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

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) rivaroxabánu v dávke 20 mg podaného perorálne vo forme podvrvených tabliet rozmiešaných v jablkovom pyré alebo ako suspenzia vo vode podávaná pomocou žalúdočnej sondy s následným podaním tekutého jedla bola porovnateľná s podaním celej tablety. Vzhľadom na predvídateľný dávke úmerný farmakokinetický profil rivaroxabánu sú výsledky biologickej dostupnosti z tejto štúdie použiteľné pre nižšie dávky rivaroxabánu.

Kyselina acetylsalicylová

V závislosti od liekovej formy sa kyselina acetylsalicylová po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Zvyšná acetylová skupina kyseliny acetylsalicylovej podlieha čiastočnému hydrolytickému štiepeniu pri prechode cez sliznice gastrointestinálneho traktu.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 10 – 20 minútach (kyselina acetylsalicylová) a 0,3 – 2 hodinách (celkový salicylát).

Distribúcia

Rivaroxabán

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

Kyselina acetylsalicylová

Väzba na plazmatické proteíny u človeka závisí od koncentrácie; boli zistené hodnoty od 49 % až do viac ako 70 % (kyselina acetylsalicylová), prípadne od 66 % do 98 % (kyselina salicylová).

Po perorálnom podaní kyseliny acetylsalicylovej sa dá detegovať kyselina salicylová v mozgovomiechovom moku a v synoviálnej tekutine.

Kyselina salicylová prechádza placentou a prestupuje do materského mlieka.

Biotransformácia a eliminácia

Rivaroxabán

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickej premene, 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 hydrolyza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (proteín spojený s rezistenciou karcinómu prsníka, *Breast cancer resistance protein*).

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Okrem kyseliny salicylovej sú hlavnými metabolitmi kyseliny acetylsalicylovej konjugát kyseliny salicylovej s glycínom (kyselina salicylurová), éter- a esterglukuronidy kyseliny salicylovej (salicylfenolglukuronid a salicylacylglukuronid) a kyselina gentisová vznikajúca oxidáciou kyseliny salicylovej a jej glycinového konjugátu.

Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej do značnej miery závisí od veľkosti dávky, pretože biotransformácia kyseliny salicylovej je kapacitne limitovaná (eliminačný polčas sa so zvyšujúcou dávkou môže predĺžiť z 2 hodín až na 30 hodín).

Eliminačný polčas kyseliny acetylsalicylovej je len niekoľko minút; eliminačný polčas kyseliny salicylovej je 2 hodiny po podaní dávky 0,5 g kyseliny acetylsalicylovej a 4 hodiny po podaní 1 g; po jednorazovej dávke 5 g sa predlžuje až na 20 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Štúdie ukázali, že vo farmakokinetike a farmakodynamike neboli klinicky relevantné rozdiely medzi pacientmi mužského a ženského pohlavia.

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

Štúdie ukázali, že extrémny v telesnej hmotnosti (do 50 kg alebo nad 120 kg) majú iba malý vplyv na koncentrácie rivaroxabánu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

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

K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

V dôsledku vysokej väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 – 29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

Ako ukázala vykonaná štúdia, u pacientov s ACS dostávajúcich rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne na prevenciu aterosklerotických príhod bol geometrický priemer koncentrácie (90 % predikčný interval) 2 – 4 hodiny a približne 12 hodín po podaní dávky (predstavujúcej zhruba maximálnu a minimálnu koncentráciu počas dávkovacieho intervalu) 47 (13 – 123) a 9,2 (4,4 – 18) µg/l, v uvedenom poradí.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD cieľovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal vo vykonanej štúdii po podaní širokého spektra dávok (5 mg – 30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Lineárny ohraničený model spravidla opisuje údaje pre PT lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensí na PT sa hodnoty výrazne odlišovali. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a odchýlky boli okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých účastníkov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xanirvy DUO 2,5 mg/50 mg tvrdé kapsuly u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklé štúdie využívajúce v súčasnosti uznávané štandardy na hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách s rivaroxabánom preukázali reprodukčnú toxicitu. Údaje u zvierat naznačujú, že rivaroxabán sa vylučuje do mlieka. Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samic pri podávaní rivaroxabánu. Toxikologický bezpečnostný profil rivaroxabánu a kyseliny acetylsalicylovej bol stanovený v experimentoch na zvieratách a u ľudí na základe rozsiahlych klinických skúseností. Neexistujú žiadne nové relevantné predklinické údaje, ktoré by dopĺňali údaje už uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

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

Obal kapsuly

oxid titaničitý (E 171)
čistená voda
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Hliníkové-OPA/ALU/PVC blistre:
18 mesiacov

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednotlivé balenia obsahujú 56 tvrdých kapsúl a multibalenia obsahujú 196 (4 balenia po 49) tvrdých kapsúl v hliníkových-OPA/ALU/PVC blistroch.

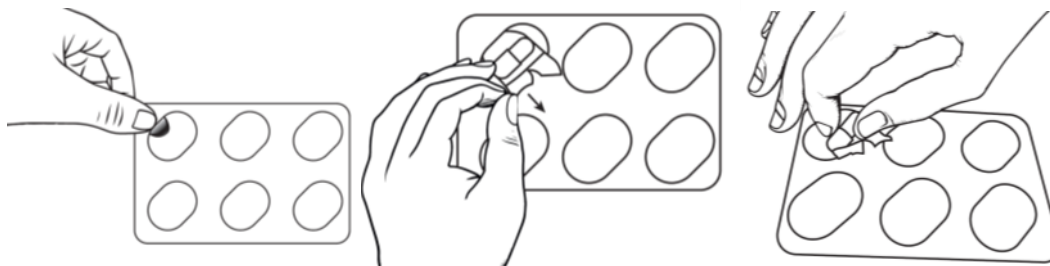
HDPE fľaše s vysúšadlom a s detským bezpečnostným uzáverom z PP obsahujú 56 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Kapsula sa má z blistra vybrať opatrne po roztrhnutí hliníkovej fólie v blízkosti okraja na spodnej strane blistra, ako je znázornené na obrázkoch nižšie.



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0098/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026