

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

RIVAMED 2,5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 29,00 mg laktózy, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetložlté, okrúhle, bikonvexné, filmom balené tablety s vyrazeným označením „2.5“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Priemer tablety je približne 8,6 mm ± 0,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

RIVAMED je pri súčasnom podaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

RIVAMED je pri súčasnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ischemickou chorobou srdca (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne.

- ACS

Pacienti užívajúci 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg ASA alebo dennú dávku 75-100 mg ASA a k tomu ešte 75 mg klopidogrelu 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 až do 24 mesiacov sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Liečba rivaroxabánom má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane revaskularizácie); najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

- CAD/PAD

Pacienti užívajúci 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg ASA.

U pacientov po úspešnej revaskularizácii na dolnej končatine (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 jednotlivého pacienta na základe pravidelných vyšetrení a má sa zväziť riziko trombotických príhod proti 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 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne v závislosti od typu príhody alebo výkonu a antiagregačného režimu.

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou sa skúmali u pacientov:

- s nedávno prekonaným ACS v kombinácii s ASA a klopidogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a
- po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD v kombinácii s ASA a v prípade potreby krátkodobé užívanie klopidogrelu (pozri časti 4.4 a 5.1).

*Vynechaná dávka*

Ak dôjde k vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou, ktorá je odporúčaná ako ďalšia v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku.

*Zmena z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na rivaroxabán*

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na rivaroxabán, sa môžu hodnoty Medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) po užití rivaroxabánu nepravdivo zvýšiť. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel používať (pozri časť 4.5).

*Zmena z liečby rivaroxabánom na antagonisty vitamínu K (VKA)*

Počas prestavenia liečby rivaroxabánu na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia na alternatívne antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že rivaroxabán môže prispievať k zvýšeniu INR.

U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby rivaroxabánom na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do  $INR \geq 2,0$ . Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR. Počas obdobia, keď pacienti užívajú rivaroxabán aj VKA, sa INR nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou rivaroxabánu. Po vysadení rivaroxabánu sa môže vykonať vhodné meranie INR aspoň 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

*Zmena z liečby parenterálnymi antikoagulanciami na rivaroxabán*

U pacientov súčasne liečených parenterálnym antikoagulanciom ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu rivaroxabánom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnych heparínov) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

*Zmena z liečby rivaroxabánom na parenterálne antikoagulancia*

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka rivaroxabánu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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*

Rivaroxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým skóre B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Starší pacienti*

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

#### *Telesná hmotnosť*

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pohlavie*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa rivaroxabán neodporúča používať u detí do 18 rokov.

### Spôsob podávania

RIVAMED je určený na perorálne použitie.

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

#### *Drvenie tabliet*

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sa môže tableta s rivaroxabánom tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablkovom pyré.

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

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ak sa považuje za významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektne varixy pažeráka, artério-venózne malformácie, vaskulárnu aneurizmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefracionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatrán-etexilát, apixabán, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri zmene antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF

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

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

Súbežná liečba CAD/PAD s 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).

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 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to s ASA alebo s ASA v kombinácii s klopidogrelom/tiklopidínom.

U pacientov s CAD/PAD vo vysokom riziku ischemických príhod sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii so samotnou ASA.

U pacientov po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD sa účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu v dávke 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to s ASA alebo s ASA v kombinácii s krátkodobým podávaním klopidogrelu. Ak sa vyžaduje, má byť duálna antiagregačná liečba klopidogrelom krátkodobá. Je potrebné sa vyhnúť dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

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

##### Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, u pacientov užívajúcich rivaroxabán treba pozorne sledovať prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečbu rivaroxabánom treba pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom pridaným k samostatnej alebo duálnej antiagregačnej liečbe, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo silného menštruačného krvácania) a anémia. Okrem dostatočného klinického sledovania je preto vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na stanovenie hemoglobínu/hematokritu, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu manifestného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto by malo byť užívanie rivaroxabánu v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania v rovnováhe s prínosom v oblasti prevencie aterosklerotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo monitorovať na prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku musí viesť ku hľadaniu zdroja krvácania.

Hoci liečba rivaroxabánom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, vo výnimočných situáciách môže byť na sledovanie koncentrácií rivaroxabánu vhodný kalibrovaný kvantitatívny anti-faktor Xa

test, napr. pri predávkovaní alebo urgentnom chirurgickom zákroku, ktorý by slúžil v klinickom rozhodovaní (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 k zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

#### Interakcie s inými liekmi

Použitie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká (ako sú ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 a P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časti 4.5 a 5.1). Pacienti liečení rivaroxabánom a antiagreganciami majú dostávať súbežnú liečbu NSA, len ak prínos preváži riziko krvácania.

#### Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako iné antitrombotiká, užívanie rivaroxabánu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané krvácaivé poruchy,
- nekontrolovaná závažná artériová hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaivým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofágový reflux),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiectázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

Má sa používať s opatnosťou u pacientov s ACS a CAD/PAD:

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

#### Pacienti s rakovinou

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

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

#### Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov rivaroxabán poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba rivaroxabánom neodporúča.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixabán/edoxabán/dabigatrán-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov s trojitou pozitivitou (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

Rivaroxabán 2,5 mg je kontraindikovaný na liečbu pacientov s ACS, ktorí prekonalí cievnu mozgovú príhodu alebo TIA (pozri časť 4.3). Sledovalo sa niekoľko pacientov s ACS, ktorí prekonalí cievnu mozgovú príhodu alebo TIA, ale z obmedzených údajov, ktoré sú k dispozícii, vyplýva, že liečba nie je pre týchto pacientov prínosom.

##### Pacienti s CAD/PAD

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

Pacienti po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD po prekonanej cievnej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu, je potrebné sa vyhnúť liečbe rivaroxabánom 2,5 mg.

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií, existuje riziko vzniku epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú k dispozícii klinické skúsenosti s používaním rivaroxabánu v dávke 2,5 mg a antiagregancií. Inhibitory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v ich písomnej informácii o lieku.

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 uskutočniť 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 rivaroxabán v dávke 2,5 mg, ak je to možné, vysadiť minimálne 12 hodín pred zákrokom, a to na základe klinického

posúdenia lekára. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, inhibítory agregácie trombocytov sa majú podľa pokynov preskripčnej informácie výrobcu vysadiť. Ak nie je možné zákrok oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku. Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba rivaroxabánom za predpokladu, že to klinický stav dovoľí, a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátne hemostáza (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Kožné reakcie

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

#### Informácie o pomocných látkach

##### *Laktóza*

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

##### *Sodík*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

U liečiv, ktoré silno inhibujú iba jednu z eliminačných dráh rivaroxabánu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v menšom rozsahu.

Napríklad klaritromycín (500 mg dvakrát denne), ktorý sa považuje za silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$ . Interakcia s klaritromycínom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4.)

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

U osôb s miernou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne) k 1,8-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U osôb so stredne 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 inhibítor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$ . Interakcia s flukonazolom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná. (Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek pozri časť 4.4.)

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

#### Antikoagulancia

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

#### NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní rivaroxabánu (15 mg) a 500 mg naproxénu sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania. No aj napriek tomu sa môžu vyskytnúť jednotlivci s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

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

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

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

#### SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného používania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách so súbežným používaním pozorovali početne vyššie frekvencie závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

#### Warfarín

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

Ak sa počas obdobia zmeny liečby vyžaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, môžu sa použiť testy aktivity anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto testy nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky testy (vrátane PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

Ak sa vyžaduje kontrola farmakodynamických účinkov warfarínu počas obdobia zmeny liečby, je možné použiť meranie INR pri  $c_{trough}$  rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

#### Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických



účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, ak sa u pacienta starostlivo nesledujú prejavy a príznaky trombózy, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4.

#### Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibitor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje, ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP, ako je CYP3A4. Klinicky významné interakcie s jedlom sa nepozorovali (pozri časť 4.2).

#### Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti (napr. PT, aPTT, HepTest) sú mechanizmom účinku rivaroxabánu ovplyvnené, tak ako sa predpokladá (pozri časť 5.1).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku nemajú počas liečby rivaroxabánom otehotnieť.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

Neboli uskutočnené žiadne špecifické štúdie vplyvu rivaroxabánu na fertilitu u ľudí. V štúdiu fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť rivaroxabánu sa hodnotila v trinástich pivotných štúdiách fázy III (pozri tabuľku 1). Celkom 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy III a 488 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III bolo vystavených účinku rivaroxabánu.

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický	6 097	10 mg	39 dní

výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu			
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp., v hornej časti dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

\* pacienti užívajúci minimálne jednu dávku rivaroxabánu

\*\* zo štúdie VOYAGER PAD

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

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

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientských rokov	2,5 za 100 pacientských rokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientských rokov	1,4 za 100 pacientských rokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientských rokov	0,15 za 100 pacientských rokov**

Indikácia	Akékoľvek krvácanie	Anémia
	8,38 na 100 pacientských rokov <sup>#</sup>	0,74 na 100 pacientských rokov*** #

\* pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky príhody krvácania

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

\*\*\* aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí

# zo štúdie VOYAGER PAD

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

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

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

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),

neznáme (z dostupných údajov).

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) <sup>A</sup> , trombocytopénia			
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
<b>Poruchy oka</b>				
krvácanie do oka (vrátane hemorágie do spojovky)				
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				
	tachykardia			
<b>Poruchy ciev</b>				
hypotenzia, hematóm				
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
krvácanie z nosa, hemoptýza				
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha <sup>A</sup> , hnačka, vracanie <sup>A</sup>	sucho v ústach			
<b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>A</sup> , zvýšená GGT <sup>A</sup>	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>				
bolesť v končatinách <sup>A</sup>	hemartróza	svalová hemorágia		kompartmentový syndróm sekundárne po krvácaní
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie <sup>B</sup> ), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				zlyhávanie obličiek/ akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulantami
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
horúčka <sup>A</sup> , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	pocit nepohody (vrátane malátnosti)	lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>				
	zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup>			
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>				
hemorágia po chirurgickom výkone (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany <sup>A</sup>		cievne pseudo-aneurizmy <sup>C</sup>		

A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

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

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

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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo manifestného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Liečba krvácania). Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo silného menštruačného krvácania) a anémia. A preto je vhodné okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na stanovenie hemoglobínu/hematokritu zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a posúdenie klinického významu manifestného 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*.

Z dôvodu hypoperfúzie boli po podaní rivaroxabánu hlásené známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je kompartmentový syndróm a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

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

Dostupné je špecifické antidotum (andexanet alfa) antagonizujúce farmakodynamický účinok rivaroxabánu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa).

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

### Liečba krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán, nastane krvavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Liečba má byť individuálna podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné deriváty (erytrocytová masa alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zväziť buď podanie špecifického antidota inhibítora faktora Xa (andexanet alfa), ktoré antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo podanie špecifického prokoagulačného antidota, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zväziť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zväziť konzultáciu s miestnym 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 sa dá odstrániť dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Rivaroxabán je vysoko selektívny priamy inhibítor faktora Xa biologicky dostupný po perorálnom podaní.

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

#### Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa priamo úmerná dávke. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) priamo úmerne dávke a pokiaľ sa na test použije Neoplastin, pozoruje sa vysoká korelácia s plazmatickými koncentráciami (hodnota R je 0,98). Iné reagenty by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má odčítať v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulanty.

V klinickej farmakologickej štúdií sledujúcej reverziu farmakodynamického účinku rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval priemerné hodnoty PT času pri použití Neoplastínu približne o 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením približne o 3,5 sekundy pozorovaným pri štvorfaktorovom PCC.

Naopak, celkový účinok na zvrátenie zmeny tvorby endogénneho trombínu bol väčší 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 priamo úmerne dávke; nie sú však vhodné na posúdenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. V klinickej praxi nie je počas liečby rivaroxabánom potrebné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov anti-faktora Xa (pozri časť 5.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### ACS

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť rivaroxabánu v prevencii kardiovaskulárnych úmrtí (KV), infarktu myokardu (IM) alebo cievnej mozgovej príhody u pacientov s nedávnym ACS (infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu [STEMI], infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu [NSTEMI] alebo nestabilná angína [UA]). V pivotnej dvojito zaslepanej štúdií ATLAS ACS 2 TIMI 51 bolo 15 526 pacientov randomizovaných spôsobom 1:1:1 do jednej z troch skupín: liečba rivaroxabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebom dvakrát denne pri súčasnom podávaní so samotnou ASA alebo ASA plus tienopyridín (klopidogrel alebo tiklopidín).

Pacienti s ACS do 55 rokov veku museli mať buď diabetes mellitus alebo prekonaný infarkt myokardu. Medián času liečby bol 13 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 3 rokov. 93,2 % pacientov dostávalo ASA súčasne s liečbou tienopyridínom a 6,8 % dostávalo len ASA. Spomedzi pacientov, ktorí dostávali duálnu antiagregačnú liečbu, 98,8 % dostávalo klopidogrel, 0,9 % dostávalo tiklopidín a 0,3 % dostávalo prazugrel. Pacienti dostávali 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 revaskularizácie, a keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená. Obe schémy užívania rivaroxabánu, 2,5 mg dvakrát denne a 5 mg dvakrát denne, boli účinné pri ďalšom znižovaní výskytu kardiovaskulárnych príhod na základe štandardnej antiagregačnej starostlivosti. Režim 2,5 mg dvakrát denne znížil mortalitu a existujú dôkazy o nižšom riziku krvácania pri nižšej dávke, a preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS so zvýšenými kardiálnymi biomarkermi, odporúča užívanie 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA plus klopidogrel alebo tiklopidín.

V porovnaní s placebom rivaroxabán významne znížil primárny združený cieľový ukazovateľ (KV) kardiovaskulárneho úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol čoskoro, znížením KV úmrtia a IM a dostavil sa konštantný liečebný účinok 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 príhody so závažným krvácaním) bola vyššia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená pri rivaroxabáne a placebe v prípadoch jednotlivých fatálnych príhod krvácania, hypotenzie vyžadujúcej liečbu intravenóznymi inotropnými liečivami a chirurgickej intervencie pri prebiehajúcom krvácaní.

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

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

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

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, n=5 114 n (%) Pomer rizík (HR) (95 % IS) p-hodnota <sup>b)</sup>	Placebo n=5 113 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievná mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p=0,020*	376 (7,4 %)
Smrť zo všetkých príčin, IM alebo cievná 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 %)
Cievná 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 (intention-to-treat celková analýza pre trombózu stentu)

b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota

\* štatisticky superiórne

\*\* nominálne významné

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

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom podstupujúci PCI <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, n=3 114 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota <sup>b)</sup>	Placebo n=3 096 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, IM alebo cievná 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 %)
Cievná 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; Log-Rank p-hodnota

\*\* nominálne významné

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

Skúmaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom <sup>a)</sup>	
	Rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, n=5 115 n (%) HR (95 % IS) p-hodnota <sup>b)</sup>	Placebo n=5 125 n (%)
Závažné TIMI krvácavé príhody nesúvisiace s CABG	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p=<0,001*	19 (0,4 %)



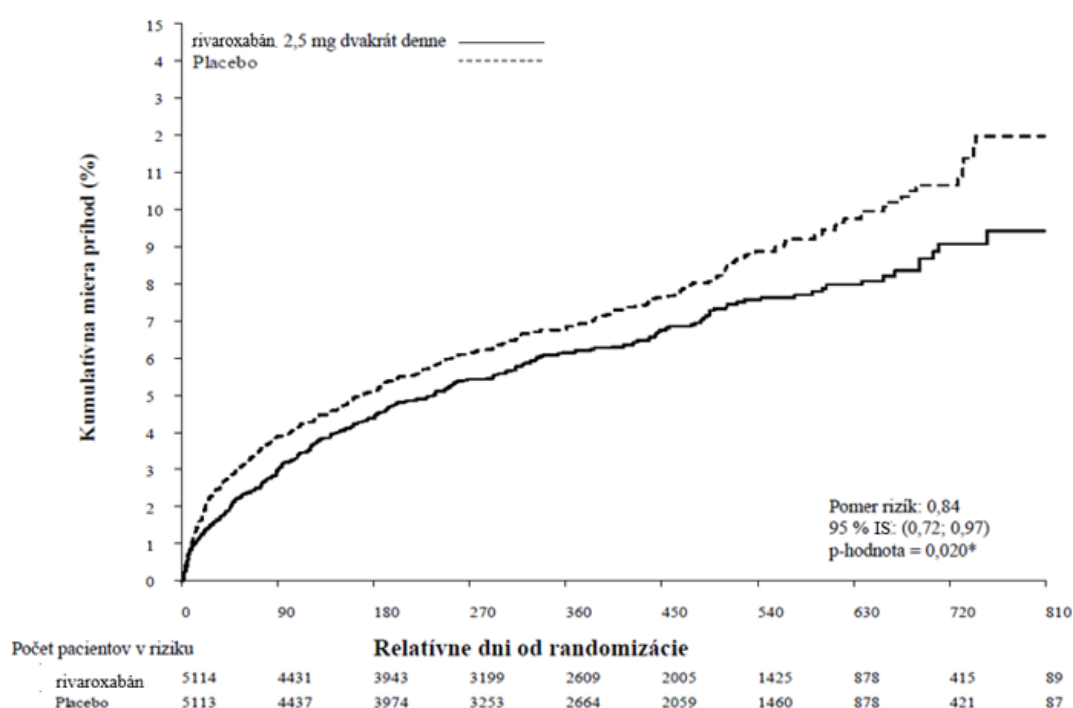
Fatálne krvácavé príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p=0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p=0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými liečivami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgická intervencia počas krvácania	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

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

b) vs. placebo; Log-Rank p-hodnota

\*\* štatisticky významné

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



IS: interval spoľahlivosti

### CAD/PAD

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

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

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

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali výkony, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla pri arteriálnom vaskulárnom ochorení alebo trpeli intermitentnou klaudikáciou s pomerom medzi krvným tlakom nameraným na členku a na paži <0,90 a/alebo významnou stenózou periférnej artérie, alebo predchádzajúcou revaskularizáciou krčnej tepny alebo asymptomatickou stenózou 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 zlyhávania srdca s ejekčnou frakciou <30 % alebo triedy III alebo IV podľa klasifikácie Newyorskej srdcovej asociácie (*New York Heart Association*), alebo s akoukoľvek ischemickou, nelakunárnou cievnou mozgovou príhodou v priebehu 1 mesiaca alebo s hemoragickou alebo lakunárnou cievnou mozgovou príhodou v anamnéze.

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

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

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

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

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III**

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD <sup>a)</sup>					
	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 126			
Dávkovanie	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota <sup>b)</sup>
Cievna mozgová príhoda, IM alebo KV úmrtie	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p=0,00004*
- cievna mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p=0,00006
- IM	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14458
- KV úmrtie	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02053
Celková mortalita	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD <sup>a)</sup>					
	Dávkovanie	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 126		
	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % IS)	p-hodnota <sup>b)</sup>
Akútna končatinová ischémia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) súbor pre intention-to-treat analýzu, primárne analýzy

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

\* zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne

IS: interval spoľahlivosti; KM %: Kaplanov-Meierov odhad kumulatívnej incidencie (rizika) za 900 dní; KV: kardiovaskulárne; IM: infarkt myokardu

**Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III**

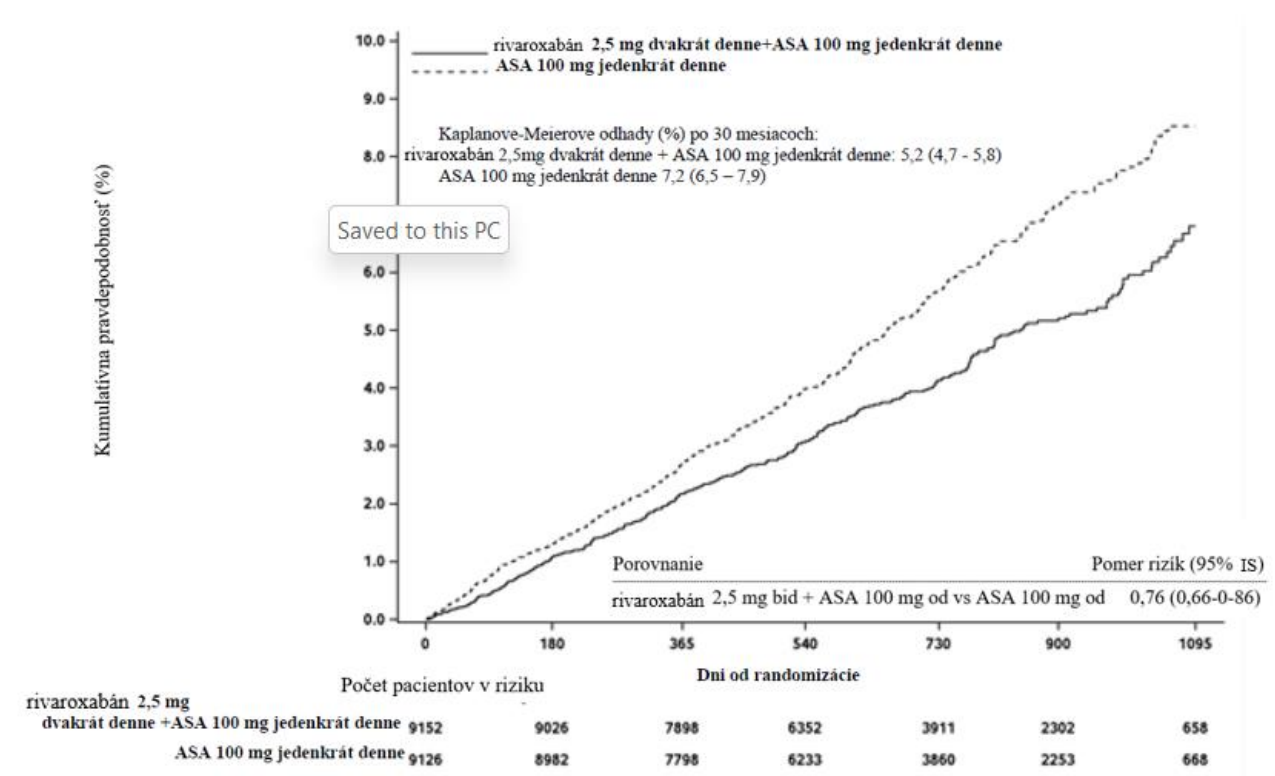
Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD <sup>a)</sup>			
	Liečebná dávka	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne n=9 126 n (kum. riziko%)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota <sup>b)</sup>
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH		288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p<0,00001
- Fatálne krvácajúce príhody		15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p=0,32164
- Symptomatické krvácanie v kritickom orgáne (nefatálne)		63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p=0,19679
- Krvácanie do operačnej rany vyžadujúce reoperáciu (nefatálne, nie v kritickom orgáne)		10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p=0,65119
- Krvácanie vedúce k hospitalizácii (nefatálne, nie v kritickom orgáne, nevyžadujúce reoperáciu		208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p<0,00001
- s hospitalizáciou cez noc		172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p<0,00001
- bez hospitalizácie cez noc		36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p=0,04983
Závažné gastrointestinálne krvácanie		140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p<0,00001
Závažné intrakraniálne krvácanie		28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p=0,59858

a) súbor pre intention-to-treat analýzu, primárne analýzy

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

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

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



bid: dvakrát denne; od: jedenkrát denne; IS: interval spoľahlivosti

Pacienti po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD

V pívotnej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy III **VOYAGER PAD**, bolo 6 564 pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii na dolnej končatine (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 s ASA 100 mg jedenkrát denne. Pacienti mohli dodatočne dostávať štandardnú dávku klopidogrelu 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 ischemie alebo veľkej amputácie s vaskulárnou etiológiou u pacientov po nedávnej úspešnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD.

Zaradení boli pacienti vo veku  $\geq 50$  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 od distálnej po vonkajšiu bedrovú artériu) 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 na končatine v anamnéze alebo ABI  $\leq 0,85$  alebo TBI  $\leq 0,65$  u pacientov s revaskularizáciou na končatine v anamnéze). Pacienti, ktorí potrebovali duálnu antiagregačnú liečbu po dobu  $>6$  mesiacov alebo akúkoľvek dodatočnú antiagregačnú liečbu inú ako ASA a klopidogrel alebo perorálnu antiagregačnú liečbu, ako aj pacienti s intrakraniálnym krvácaním, cievnu mozgovou príhodou alebo TIA v anamnéze alebo pacienti s eGFR  $<15$  ml/min boli vylúčení.

Priemerná doba sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo vo veku  $>75$  rokov. Medián času od indexu revaskularizácie do začiatku hodnotenej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné výkony). Celkom

53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopidogrelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa študijného protokolu sa mohla hodnotená liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej kvalifikovanej revaskularizácii, a akonáhle sa dosiahla hemostáza.

Rivaroxabán v dávke 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 bezpečnosti sa sledovali vo vopred špecifikovanom, hierarchickom poradí (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III**

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup>		
Dávkovanie	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne n = 3 286 n (kumulatívne riziko %) <sup>e)</sup>	ASA 100 mg jedenkrát denne n = 3 278 n (kumulatívne riziko %) <sup>c)</sup>	Pomer rizík (95 % IS) <sup>d)</sup>
<b>Primárny ukazovateľ účinnosti <sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5 %)</b>	<b>584 (17,8 %)</b>	<b>0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Ischemická CMP	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 <sup>f)</sup>	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Veľká amputácia cievnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
<b>Sekundárny ukazovateľ účinnosti</b>			
Neplánovaná revaskularizácia na indexovej končatine pre recidivujúcu končatinovú ischémiu	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>
Hospitalizácia pre koronárnu alebo periférnu príčinu (niektorá z dolných končatín) trombotickej povahy	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 <sup>e)*</sup>
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 pre analýzu intention-to-treat, primárne analýzy; posudzované výborom ICAC

b) kompozit z IM, ischemickej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia (KV úmrtie a neznáma príčina úmrtia), ALI a veľkej amputácie vaskulárnej etiológie

c) v analýze sa zohľadnil len prvý výskyt príhody ukazovateľa v rámci rozsahu údajov u pacienta

d) HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidogrelu s liečbou ako jediným kovariátom

e) jednostranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidogrelu 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 superiórne

ALI: akútna končatinová ischémia, bid: dvakrát denne, od: raz denne, IS: interval spoľahlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulárne; ICAC: Nezávislý výbor klinického posudzovania (*Independent Clinical Adjudication Committee*).

**Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III**

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnej revaskularizácii na dolnej končatine z dôvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup>		
Dávkovanie	Rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne n = 3 256 n (kumulatívne riziko %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg jedenkrát denne n = 3 248 n (kumulatívne riziko %) <sup>b)</sup>	Pomer rizík (95 % IS) <sup>c)</sup>  p-hodnota <sup>d)</sup>
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)
- Manifestné krvácanie spojené s poklesom Hb $\geq$ 5 g/dl / hematokrit $\geq$ 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 pre analýzu bezpečnosti (všetky randomizované osoby s aspoň jednou dávkou hodnoteného lieku), ICAC: Nezávislý výbor klinického posudzovania

b) n=počet pacientov s príhodou, n=počet pacientov s rizikom, %=100 \* n/N, n/100 patientské roky=pomer počtu pacientov s príhodami/kumulatívny čas rizika

c) HR (95 % IS) sa zakladá na Coxovom modeli proporcionálnych rizík stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidogrelu s liečbou ako jediným kovariátom

d) obojstranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu výkonu a použitia klopidogrelu s liečbou ako faktorom

#### CAD so zlyhávaním srdca

Štúdia COMMANDER HF zahŕňala 5 022 pacientov so zlyhávaním srdca a signifikantnou ischemickou chorobou srdca (CAD) nasledovaným hospitalizáciou pre dekompenzované zlyhávanie srdca (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného 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 ejection frakciu ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq$ 40 % v priebehu jedného roka pred zaradením.

Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28 %-38 %) a 53 % osôb bolo podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t.j. združeného 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 patientských rokov; 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 patientských rokov (rivaroxabán vs. placebo) bola 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % IS: 0,63 až 1,08; p=0,165) a pre CMP bol výskyt príhod na 100 patientských rokov 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % IS: 0,47 až 0,95; p=0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. združené fatálne krvácanie alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytlo u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR=0,80; 95 % IS: 0,43-1,49; p=0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu závažného ISTH krvácania v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (výskyt príhod na 100 patientských rokov: 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).

#### Pacienti s vysoko rizikovým antifosfolipidovým syndrómom s trojitou pozitivitou

V randomizovanej, otvorenej, multicentrovej klinickej štúdiu sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm, a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni vo všetkých 3 antifosfolipidových testoch: na lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka klinickej štúdie bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdie s rivaroxabánom vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich v prevencii tromboembolických príhod (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenia. Pri dávke 2,5 mg a 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo  $c_{max}$  rivaroxabánu. Rivaroxabán 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza k zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie pri stave nalačno ako pri stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká, s interindividuálnou variabilitou (CV %) 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 vzostupnom tračníku. Preto treba predísť tomu, aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, keďže to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a  $c_{max}$ ) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne vo forme rozdrvených tabliet rozmiešaných v jablkovom pyré alebo suspendovaných vo vode a podávaných pomocou gastrickej sondy s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Vzhľadom na predvídateľný, dávke úmerný farmakokinetický profil rivaroxabánu sú výsledky biologickej dostupnosti z tejto štúdie skôr aplikovateľné pre nižšie dávky rivaroxabánu.

#### Distribúcia

U ľudí je väzba na plazmatické bielkoviny vysoká, približne 92 % až 95 %, pričom hlavná časť sa viaže na sérový albumín. Distribučný objem je stredne veľký s  $V_{ss}$  približne 50 litrov.

#### Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickej premene, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe testov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein). Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h možno klasifikovať ako liečivo s nízkym klírensom. Po intravenóznom podaní dávky 1 mg je eliminačný polčas asi 4,5 hodiny. Po perorálnom podaní je eliminácia limitovaná mierou absorpcie. Eliminácia rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých osôb a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pohlavie*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Rôzne hmotnostné kategórie*

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

##### *Medzietnické rozdiely*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanú ako Childovo-Pughovo skóre A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné so zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanú ako Childovo-Pughovo skóre B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež



zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U 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 markantnejšie. 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 porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. V dôsledku vysokej väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že by sa dal odstrániť dialýzou. 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

U pacientov užívajúcich 2,5 mg rivaroxabánu na prevenciu aterotrombotických príhod, u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, bol v čase 2-4 h a približne 24 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu počas dávkovacieho intervalu) geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 47 (13-123), respektíve 9,2 (4,4-18) µg/l.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD cieľovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého rozsahu dávok (5-30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom  $E_{max}$ . PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastín, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých osôb.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli v indikáciách ACS a CAD/PAD stanovené.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podaní boli zväčša v dôsledku zvýšeného farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Pri klinicky relevantných koncentráciách expozície sa u potkanov pozorovali zvýšené plazmatické koncentrácie IgG a IgA.

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samíc. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryofetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé bodky na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatálnej

a postnatálnej štúdiu na potkanoch sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

laurylsíran sodný  
laktóza  
poloxamér 188  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý (E470b)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)

#### Filmový obal tablety:

hypromelóza 2910 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400 (E1521)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al-PVC/PE/PVdC blistre v škatuľkách obsahujúce 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 alebo 196 filmom obalených tabliet.  
HDPE fľašky s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

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.

#### Drvenie tabliet

Tablety rivaroxabánu sa môžu rozdrviť a rozpustiť v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii, a tým zníženej expozícii liečivu. Po podaní 2,5 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CANDE s.r.o.  
E. Belluša 6752/4  
921 01 Piešťany  
Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0147/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2024