

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

RIVAMED 20 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 29,0 mg laktózy, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Hnedočervené, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazeným označením „20“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

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

Liečba hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4 pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

Pediatrická populácia

Liečba venózne tromboembólie (VTE) a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg minimálne po 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

*Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých*

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

Liečba rivaroxabánom má byť dlhodobá pod podmienkou, že prínos prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

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

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

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

U pacientov s DVT alebo PE provokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zväziť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhšia liečba sa má zväziť u pacientov s provokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, neprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

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

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

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1.-21. deň), pacient má okamžite užiť rivaroxabán, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg rivaroxabánu denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne nasledujúci deň podľa odporúčania.

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

#### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich*

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

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

- Telesná hmotnosť 50 kg alebo viac:  
odporúčaná dávka je 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Telesná hmotnosť od 30 do 50 kg:  
odporúčaná dávka je 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Informácie pre pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom rivaroxabánu v liekovej forme granulát na perorálnu suspenziu.

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

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať aspoň po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí, ktoré by

podporovali zníženie dávky po šiestich mesiacoch liečby. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť čo najskôr, keď sa to zistí, avšak len v rovnaký deň. Ak to nie je možné, pacient má vynechať dávku a pokračovať ďalšou predpísanou dávkou. Pacient nemá užiť dve dávky, aby nahradil vynechanú dávku.

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

- Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie:  
liečba VKA sa má ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať, keď je medzinárodný normalizovaný pomer (INR)  $\leq 3,0$ .
- Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie u dospelých a liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov:  
liečba VKA sa má ukončiť a liečba rivaroxabánom sa má začať, keď je INR  $\leq 2,5$ .

U pacientov, u ktorých sa mení liečba VKA na rivaroxabán sa hodnoty INR po užití rivaroxabánu falošne zvýšia. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel využívať (pozri časť 4.5).

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

Počas zmeny z liečby rivaroxabánom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas zmeny liečby pacienta na iné 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 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 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 spoľahlivé meranie INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia:*

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

#### *Zmena z liečby parenterálnymi antikoagulanciami na rivaroxabán*

U dospelých a pediatrických 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*

Ukončíte liečbu rivaroxabánom a prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka rivaroxabánu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Dospelí:

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 so stredne závažnou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa používajú nasledujúce odporúčané dávky:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov.  
V dobe, keď je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie na použitie dávky 15 mg je založené na farmakokinetickom modeli a nebolo v týchto klinických podmienkach skúmané (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).  
Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

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

*Pediatrická populácia:*

- Deti a dospievajúci s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospievajúci so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): rivaroxabán sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

*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).

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

*Starší pacienti*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

*Telesná hmotnosť*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka stanoví na základe telesnej hmotnosti.

*Pohlavie*

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

*Pacienti podstupujúci kardioverziu*

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

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofágovou echokardiografiou (TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, sa má liečba rivaroxabánom začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že **každý pacient** podstupujúci kardioverziu užil rivaroxabán tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

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

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú perorálnu antikoaguláciu, a ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu, je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky rivaroxabánu 15 mg jedenkrát denne (alebo rivaroxabánu 10 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou

poruchou funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30-49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y12 maximálne počas 12 mesiacov (pozri časti 4.4. a 5.1).

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

##### Dospelí

RIVAMED je určený na perorálne použitie.

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

##### *Drvenie tabliet*

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sa môže tableta RIVAMEDU tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablkovom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet RIVAMEDU 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite podané jedlo.

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

##### Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg

RIVAMED je určený na perorálne použitie.

Pacientom treba odporučiť, aby prehltli tabletu s tekutinou. Má sa tiež užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Tablety sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.

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

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

##### *Drvenie tabliet*

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa má použiť rivaroxabán dostupný v liekovej forme granulát na perorálnu suspenziu.

Ak nie je aktuálne dostupná perorálna suspenzia, a ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabánu, majú sa podať 15 mg alebo 20 mg tablety rozdrvené a rozmiešané vo vode alebo v jablkovom pyré tesne pred použitím a perorálne podať.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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).

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**

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 sa v porovnaní s VKA liečbou 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 laboratórných 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. U takýchto pacientov treba starostlivo sledovať 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).

##### *Pediatrická populácia*

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

##### Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov 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 opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má rivaroxabán používať s opatrnosťou.

Rivaroxabán sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

##### 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. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP 3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Opatrnosť 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 noradrenalínu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

#### 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 artérová 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,
- bronchiektázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

#### 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 antikoagulanty (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 s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

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

#### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých je potrebné vykonať trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu

Rivaroxabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní, alebo u ktorých môže byť potrebné vykonať

trombolýzu alebo plúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu v týchto klinických situáciách neboli stanovené.

#### 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 tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 20 mg rivaroxabánu.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (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. Avšak presné načasovanie za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta nie je známe a má sa zvážiť voči naliehavosti diagnostického výkonu.

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

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

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

#### Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického zákroku sa má rivaroxabán v dávke 20 mg vysadiť minimálne 24 hodín pred zákrokom, ak je to možné, a to na základe klinického posúdenia lekára.

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 adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 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**

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

### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť 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 antikoagulantami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatnosť (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.

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 receptora P-selektínu alebo GPIIb/IIIa.

Opatnosť 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 antikoagulantoch 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 warfarínom (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  $c_{\text{trough}}$  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.

#### 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 venózne tromboembólie (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie hlbokéj 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
Prevenia 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 krvácami boli epistaxa (4,5 %) a krvácanie do gastrointestinálneho traktu (3,8 %).

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

Indikácia	Akékoľvek 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 prevenčia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevenčia 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 patientských rokov	2,5 za 100 patientských rokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 patientských rokov	1,4 za 100 patientských rokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 patientských rokov	0,15 za 100 patientských rokov**
	8,38 na 100 patientských rokov <sup>#</sup>	0,74 na 100 patientských 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>				
krvácanie z nosa, hemoptýza				
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
krvácanie z d'asien, 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 žľových 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		

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		(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 antikoagulanciami
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
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 aterotrombotických 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 arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri Riziko hemorágie v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácajúce 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 krvácajúce komplikácie, ako je kompartmentový syndróm a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulantami. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

#### Pediatrická populácia

##### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE*

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

U dospelých boli hlásené zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácajúcim komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Liečba krvácania“). Dostupné údaje u detí sú obmedzené. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu, alebo vyšších, očakáva u dospelých

maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície, nie sú však k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa supratherapeutických dávok u detí. Dostupné je špecifické antidotum (andexanet alfa) antagonizujúce farmakodynamický účinok rivaroxabánu u dospelých, jeho účinnosť však nie je stanovená u detí (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 krvácajúca 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. Polčas u detí odhadnutý metódou populačného farmakokinetického modelu (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Liečba má byť individuálna podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa), chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné 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 dospelých osôb užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexámovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto liečiv u detí, ktoré dostávajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu, ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika dezmpresínu u osôb užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že 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 trombínu, aj vznik trombu. Rivaroxabán neinhibuje trombín (aktivovaný faktor II) a nedokázali sa žiadne účinky na trombocyty.

#### Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa 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.

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu rekurencie, 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) 2-4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V najnižšom bode účinku (8-16 h po užití tablety) 5/95 percentilov sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovalo v rozsahu od 14 do 24 s a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18-30 h po užití tablety) v rozsahu od 13 do 20 s.

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, 5/95 percentilov malo PT (Neoplastin) 1-4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 14 do 40 s u pacientov liečených 20 mg jedenkrát denne a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených 15 mg jedenkrát denne sa pohybovalo v rozsahu od 10 do 50 s. V najnižšom bode účinku (16-36 h po užití tablety) 5/95 percentilov sa u pacientov liečených dávkou 20 mg jedenkrát denne pohybovalo v rozsahu od 12 do 26 s a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených dávkou 15 mg jedenkrát denne sa pohybovalo v rozsahu od 12 do 26 s.

V klinickej farmakologickej štúdii 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).

#### Pediatrická populácia

Analýzy PT (reagencium neoplastín), aPTT a anti-Xa (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) ukazujú značnú koreláciu s plazmatickými koncentraciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa a plazmatickými koncentraciami je lineárna s krivkou blízko k 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentraciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Keď je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami anti-faktora Xa v µg/l (ohľadne rozsahov pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí pozri tabuľku 13 v časti 5.2). Keď sa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí používa test anti-Xa, musí sa zväžiť dolná hranica kvantifikácie. Nestanovila sa žiadna prahová hodnota pre príhody účinnosti alebo bezpečnosti.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení*

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. V pilotnej dvojito-zaslepanej štúdii ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom v dávke 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 41 mesiacov.

34,9 % pacientov sa liečilo kyselinou acetylsalicylovou a 11,4 % sa liečilo antiarytmikami triedy III, vrátane amiodarónu.

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán noninferioritu pre primárny združený cieľový ukazovateľ pri cievej mozgovej príhode a systémovej embólii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby, cievná mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % IS: 0,66 až 0,96,  $p < 0,001$  pre noninferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT, primárne príhody sa vyskytli u 269 pacientov na rivaroxabáne (2,12 % za rok) a u 306 na warfaríne (2,42 % za rok) (HR 0,88, 95 % IS: 0,74 -1,03,  $P < 0,001$  pre noninferioritu,  $P = 0,117$  pre superioritu). Výsledky pre sekundárne cieľové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0-3,0) v priemere 55 % času (medián, 58 %; medzikvartilové rozpätie, 43-71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0-3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ( $P = 0,74$  na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredu, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95 % IS: 0,49-1,12). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky relevantné udalosti krvácania) boli podobné pre obe liečené skupiny (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ROCKET AF fázy III**

Skúmaná populácia	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni		
Dávkovanie	Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 patientských rokov)	Warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmedzie 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 patientských rokov)	HR (95 % IS) p-hodnota, test superiority
Cievná mozgová príhoda a systémová embólia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cievná mozgová príhoda, systémová embólia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cievná mozgová príhoda, systémová embólia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Cievná mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systémová embólia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,421,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

**Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III**

Skúmaná populácia	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsieni <sup>a</sup>		
Dávkovanie	Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie	Warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	HR (95 % IS) p-hodnota

	obličiek) Výskyt príhod (100 patientských rokov)	Výskyt príhod (100 patientských rokov)	
Závažné a nezávažné klinicky významné krvácavé príhody	1 475 (14,91 )	1 449 (14,52 )	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Závažné krvácavé príhody	395 (3,60 )	386 (3,45 )	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Smrť z dôvodu krvácania*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krvácanie do kritických orgánov*	91 (0,82 )	133 (1,18 )	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniálne krvácanie*	55 (0,49 )	84 (0,74 )	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Pokles hemoglobínu*	305 (2,77 )	254 (2,26 )	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek balených erytrocytov alebo celkovej krvi*	183 (1,65 )	149 (1,32 )	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Nezávažné krvácavé príhody	1,185 (11,80 )	1,151 (11,37 )	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Všetky príčiny smrti	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

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

\* Nominálne významné

Okrem klinickej štúdie III ROCKET AF bola uskutočnená prospektívna, jednoskupinová, postregistračná, neintervenčná, otvorená, kohortová klinická štúdia (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 785 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V štúdií Xantus bolo priemerné CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickej štúdií ROCKET AF. Výskyt závažného krvácania bol 2,1 na 100 patientských rokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené 0,2 na 100 patientských rokov a intrakraniálne krvácanie 0,4 na 100 patientských rokov.

Cievna mozgová príhoda alebo systémovej embólia mimo CNS boli hlásené 0,8 na 100 patientských rokov.

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

#### *Pacienti podstupujúci kardioverziu*

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení naplánovaných na kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnila prospektívna, randomizovaná, otvorená, multicentrová, exploratívna štúdia (X-VERT) so zaslepeným hodnotením cieľových ukazovateľov, porovnávajúca rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofágovou echokardiografiou (1-5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej

tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky CMP, tranzitórny ischemický atak, systémová embólia mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov na rivaroxabáne (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientov na VKA (n=492; RR 0,50; 95 % IS: 0,15-1,73; modifikovaná ITT populácia). Základný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácanie) sa vyskytlo u 6 (0,6 %) pacientov na rivaroxabáne (n=988) a u 4 (0,8 %) pacientov na VKA (n=499), (RR 0,76; 95 % IS: 0,21-2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Táto exploratívna štúdia preukázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

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

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

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného cieľového ukazovateľa, klinicky významné krvácavé príhody, nastal u 109 osôb (15,7 %) v skupine 1, u 117 osôb (16,6 %) v skupine 2 a u 167 osôb (24,0 %) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47-0,76, p <0,001 a HR 0,63, 95 % IS, 0,50-0,80, p <0,001). Výskyt udalostí sekundárneho cieľového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, KV úmrtia, IM alebo cievej mozgovej príhody) nastal u 41 osôb (5,9 %) v skupine 1, 36 osôb (5,1 %) v skupine 2 a 36 osôb (5,2 %) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácajúcich príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu. Hlavným cieľom klinickej štúdie PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

#### *Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE*

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

V štúdií Einstein DVT sa skúmalo 3 449 pacientov s akútnou DVT na liečbu DVT a na prevenciu rekurencie DVT a PE (pacienti, ktorí mali symptomatickú PE boli zo štúdie vyradení). Dĺžka liečby bola 3, 6 alebo 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim. Na začiatocnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

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

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozitná rekurencia DVT, PE nekončiaca smrťou a mortalita zo všetkých príčin.

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

V DVT štúdií Einstein (pozri tabuľku 6) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p < 0,0001$  (test noninferiority); HR: 0,680 (0,443 až 1,042),  $p = 0,076$  (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krváčovými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 (95 % IS: 0,47-0,95), nominálna hodnota  $p$ ,  $p = 0,027$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozmedzia priemerne 60,3 % času pre priemerné trvanie liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času u skupín so zámerom terapie na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemernej stredovej TTR (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskyt rekurentnej VTE ( $P = 0,932$  na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa stredy, HR u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

Výskyt primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krváčových príhod) ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krváčovacie príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III**

Skúmaná populácia	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávkovanie a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=1 731	Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=1 718
Symptomatická rekurentná VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)

Skúmaná populácia	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávkovanie a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=1 731	Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=1 718
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácavé príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

\*  $p < 0,0001$  (noninferiorita k preddefinovanému HR 2,0); HR: 0,680 (0,443-1,042),  $p=0,076$  (superiorita)

V štúdiu Einstein PE (pozri tabuľku 7) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ( $p=0,0026$  (test noninferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácavými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 ((95 % IS: 0,633-1,139), nominálna  $p$  hodnota  $p=0,275$ ). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozmedzia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času v skupinách s plánovanou liečbou 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch s výskytom rekurentnej VTE ( $p=0,082$  pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier, HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom bol 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

Výskyt primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácavých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Výskyt sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95 % IS: 0,308-0,789).

### Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III

Skúmaná populácia	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=2 419	Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=2 413
Symptomatická rekurentná VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1 %)
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácavé príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

\*  $p < 0,0026$  (noninferiorita k preddefinovanému HR 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Bola vykonaná preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri tabuľku 8).

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

Skúmaná populácia	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávkovanie a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=4 150	Enoxaparín/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 alebo 12 mesiacov n=4 131
Symptomatická rekurentná VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácavé príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

\* p <0,0001 (noninferiorita k preddefinovanému HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Preddefinovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti a závažné krvácavé príhody) sa súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95 % IS: 0,614-0,967), nominálna p hodnota p=0,0244).

V štúdiu Einstein Extension (pozri tabuľku 9) bol rivaroxabán superiorný voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažných krvácavých príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácavé príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

#### Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III

Skúmaná populácia	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózne tromboembólie	
Dávkovanie a dĺžka liečby	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 6 alebo 12 mesiacov n=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov n=594
Symptomatická rekurentná VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

\* p <0,0001 (superiorita), HR: 0,185 (0,087-0,393)

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

#### Tabuľka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Choice fázy III

Skúmaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózne tromboembólie		
Dávkovanie	Rivaroxabán 20 mg OD n=1 107	Rivaroxabán 10 mg OD n=1 127	ASA 100 mg OD n=1 131

Skúmaná populácia	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózne tromboembólie		
Dávkovanie	Rivaroxabán 20 mg OD n=1 107	Rivaroxabán 10 mg OD n=1 127	ASA 100 mg OD n=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
Symptomatická rekurentná VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatická rekurentná VTE, IM, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácané príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácané príhody	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

\* p <0,001 (superiorita) rivaroxabán 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

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

+ rivaroxabán 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,44 (0,27 – 0,71), p=0,0009 (nominálna hodnota)

++ rivaroxabán 10 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,32 (0,18 – 0,55), p <0,0001 (nominálna hodnota)

Okrem klinickej štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová klinická štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnotením sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentnú VTE, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentnej VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 % v uvedenom poradí.

Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely, vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá preddefinovaná analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % IS: 0,40-1,50), rekurentnej venózne tromboembólie 0,91 (95 % IS: 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % IS: 0,24-1,07).

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

### Pediatrická populácia

#### *Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov*

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

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

Index VTE bol klasifikovaný buď ako VTE súvisiaca s centrálnym venóznym katétrom (CVC-VTE; 90/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 37/165 pacientov v skupine s komparátorom), trombóza mozgových žíl a splavov (CVST; 74/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 43/165 pacientov v skupine s komparátorom) a všetky ostatné vrátane DVT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientov v skupine s rivaroxabánom, 84/165 pacientov v skupine s komparátorom). Najčastejšia forma indexu trombózy u detí vo veku 12 až <18 rokov bol non-CVC-VTE u 211 (76,4 %), u detí vo veku 6 až <12 rokov a vo veku 2 až <6 rokov to bola CVST u 48 (47,5 %) a 35 (50,7 %), v uvedenom poradí a u detí vo veku <2 roky to bol CVC-VTE u 37 (68,5 %). V skupine s rivaroxabánom neboli žiadne deti <6 mesiacov s CVST. 22 pacientov s CVST malo infekciu CNS (13 pacientov v skupine s rivaroxabánom a 9 pacientov v skupine s komparátorom).

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

Pacienti dostávali začiatočnú liečbu s terapeutickými dávkami UFH, LMWH alebo fondaparinuxom minimálne po dobu 5 dní a boli randomizovaní v pomere 2:1 buď do skupiny s dávkami rivaroxabánu upravenými podľa telesnej hmotnosti alebo do skupiny s komparátorom (heparíny, VKA). Hlavné liečebné obdobie trvalo 3 mesiace (1 mesiac u detí <2 rokov s CVC-VTE). Na konci hlavného liečebného obdobia sa zopakoval diagnostické zobrazovacie vyšetrenie, ktoré sa vykonalo na začiatku štúdie, ak to bolo klinicky možné. Liečba v štúdiu sa v tomto bode mohla ukončiť alebo podľa uváženia skúšajúceho pokračovať až po celkovú dobu 12 mesiacov (u detí <2 roky s CVC-VTE až do 3 mesiacov).

Primárny ukazovateľ účinnosti bola symptomatická rekurentná VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného krvácania a klinicky významného nezávažného krvácania (CRNMB). Všetky ukazovatele účinnosti a bezpečnosti boli centrálné posudzované nezávislou komisiou zaslepenou pre priradenie liečby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v tabuľke 11 a tabuľke 12 nižšie.

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

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

Príhoda	rivaroxabán n=335*	komparátor n=165*
Rekurentná VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % IS 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatická rekurentná VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % IS 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % IS 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatická rekurentná VTE +	21	19

asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	(6,3 %, 95 % IS 4,0 %-9,2 %)	(11,5 %, 95 % IS 7,3 %-17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % IS 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % IS 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatická rekurentná VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % IS 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % IS 2,0 %-8,4 %)
Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % IS 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % IS 0,0 %-3,1 %)

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

**Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia**

	<b>rivaroxabán n=329*</b>	<b>komparátor n=162*</b>
Kompozit: Závažné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95 % IS 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % IS 0,5 %-5,3 %)
Závažné krvácanie	0 (0,0 %, 95 % IS 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % IS 0,2 %-4,3 %)
Akékoľvek krvácanie spojené s liečbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

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

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

V randomizovanej, otvorenej, multicentrovej klinickej štúdií 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 cieвне 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 štúdií pre rivaroxabán vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na prevenciu venózne tromboembólie (pre informáciu o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

#### *Dospelí*

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

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

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety rivaroxabánu užili spolu s jedlom, pozorovalo sa zvýšenie priemernej AUC o 39 % v porovnaní s tabletou užitou pri stavoch nalačno, čo poukazuje na takmer úplnú absorpciu a vysokú perorálnu biologickú dostupnosť. Rivaroxabán 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

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

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.

#### *Pediatrická populácia*

Deti užívali tablety alebo perorálnu suspenziu s rivaroxabánom počas alebo tesne po podaní výživy alebo po užití jedla a s typickou dávkou tekutiny na zabezpečenie spoľahlivého dávkovania u detí. Tak ako u dospelých sa rivaroxabán po perorálnom podaní v liekovej forme tablety alebo granulátu na perorálnu suspenziu u detí ľahko absorboval. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi rýchlosťou absorpcie, ani rozsahom absorpcie medzi tabletou a granulátom na perorálnu suspenziu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom.

Tablety s 20 mg rivaroxabánu sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

#### Distribúcia

##### *Dospelí*

U dospelých 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.

##### *Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje u detí týkajúce sa väzby rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní rivaroxabánu deťom. Hodnota  $V_{ss}$  odhadovaná na základe populačného farmakokinetického modelu u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre osobu s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

## Biotransformácia a eliminácia

### *Dospelí*

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú u dospelých 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 hydrolyza 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.

### *Pediatrická populácia*

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

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pohlavie*

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

### *Starší pacienti*

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

### *Rôzne hmotnostné kategórie*

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

U detí sa rivaroxabán dávkuje na základe telesnej hmotnosti. Exploračná analýza neodhalila významný vplyv podvýživy alebo obezity na expozíciu rivaroxabánu u detí.

### *Medzietnické rozdiely*

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

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

### *Porucha funkcie pečene*

Dospelí pacienti s cirhózou s 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).

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu u dospelých 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).

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

#### Farmakokinetické údaje u pacientov

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

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

**Tabuľka 13: Súhrnné štatistické údaje (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v ustálenom stave (µg/l) podľa režimu dávkovania a veku**

Časové intervaly							
Jedenkrát denne	n	12-<18 rokov	n	6-<12 rokov			
2,5-4 h	171	241,5	24	229,7			

po podaní		(105-484)		(91,5-777)				
20-24 h po podaní	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>Dvakrát denne</b>	<b>n</b>	<b>6-&lt;12 rokov</b>	<b>n</b>	<b>2-&lt;6 rokov</b>	<b>n</b>	<b>0,5-&lt;2 roky</b>		
2,5-4 h po podaní	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h po podaní	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>Trikrát denne</b>	<b>n</b>	<b>2-&lt;6 rokov</b>	<b>n</b>	<b>narodenie -&lt;2 roky</b>	<b>n</b>	<b>0,5-&lt;2 roky</b>	<b>n</b>	<b>narodenie - &lt;0,5 rokov</b>
0,5-3 h po podaní	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h po podaní	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = nevypočítané

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa na účely výpočtu štatistických údajov nahradili 1/2 LLOQ (LLOQ=0,5 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 reagensí 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 indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstien stanovené.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, 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. krvácavé 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 prenatalnej a postnatalnej štúdiu na potkanoch sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

Rivaroxabán sa testoval na juvenilných potkanoch v liečbe trvajúcej až 3 mesiace od 4. dňa po narodení a vykazoval od dávky nezávislý nárast výskytu periinzulárneho krvácania. Nepozoroval sa žiadny dôkaz toxicity pre špecifické cieľové orgány.

## **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 3350 (E1521)  
červený 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 10, 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet.  
HDPE fľašky s detským bezpečnostným polypropylénovým 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 rozdrvených 15 mg alebo 20 mg tabliet rivaroxabánu má po dávke okamžite nasledovať enterálne podanie stravy.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CANDE s.r.o.  
E. Belluša 6752/4

921 01 Piešťany  
Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0150/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2024