

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 33,92 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Svetložlté, okrúhle, bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené križom BAYER a „2,5“ a trojuholníkom na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Xarelto je pri súčasnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) indikované na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne.

- ACS

Pacienti užívajúci Xarelto 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg ASA alebo dennú dávku 75-100 mg ASA a k tomu ešte 75 mg klopidoogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu.

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

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

- CAD/PAD

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

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

Trvanie liečby sa má určiť pre každého jednotlivého pacienta na základe pravidelných vyšetrení a má zväžiť riziko trombotických príhod proti riziku krvácania.

- ACS, CAD/PAD

Súbežné podávanie s antiagregačnou liečbou

U pacientov s akútnou trombotickou príhodou alebo vaskulárnym výkonom a potrebou duálnej antiagregačnej liečby sa má posúdiť pokračovanie v liečbe Xareltom 2,5 mg dvakrát denne v závislosti od typu príhody alebo výkonu a antiagregačného režimu.

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

- s nedávno prekonaným ACS v kombinácii s ASA a klopidoogrelom/tiklopidínom (pozri časť 4.1) a
- po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD v kombinácii s ASA a v prípade potreby krátkodobé užívanie klopidoogrelu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vynechaná dávka

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia na alternatívne antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia.

Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xarelto

U pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Xareltom 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).

Prestavenie z liečby Xareltom na parenterálne antikoagulancia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2)

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

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta 2,5 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto 2,5 mg tablety neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

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

Drvenie tabliet

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

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

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

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

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s ACS sa účinnosť a bezpečnosť Xarelta 2,5 mg dvakrát denne skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to so samotnou ASA alebo ASA v kombinácii s klopidogrelom/tiklopidínom.

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

U pacientov po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD sa účinnosť a bezpečnosť Xarelta 2,5 mg dvakrát denne, skúmali v kombinácii s antiagreganciou ASA samostatne alebo ASA a krátkodobé podávanie klopidogrelu. Ak sa vyžaduje, má byť duálna antiagregačná liečba klopidogrelom krátkodobá. Je potrebné vyhnúť sa dlhodobej duálnej antiagregačnej liečbe (pozri časť 5.1).

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

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

Riziko hemorágie

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

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

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Preto by malo byť užívanie Xarelta v kombinácii s duálnou antiagregačnou liečbou u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania v rovnováhe s prínosom v oblasti prevencie aterotrombotických príhod. Okrem toho sa musia títo pacienti starostlivo monitorovať pre 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, hladiny rivaroxabánu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže byť podkladom pre klinické rozhodnutie, napr. pri predávkovaní a neodkladnej operácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie Xarelta 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 ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri častiach 4.5 a 5.1).

Pacienti liečení Xareltom a antiagreganciami majú dostávať súbežnú liečbu NSA, len ak prínos preváži riziko krvácania.

Iné rizikové faktory hemorágie

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

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

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

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

Pacienti s rakovinou

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

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

Pacienti s protetickými chlopňami

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojit pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti po prekonanej mozgovej príhode a/alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA)

Pacienti s ACS

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

Pacienti s CAD/PAD

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

Pacienti po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD po prekonanej mozgovej príhode alebo TIA sa neskúmali. U týchto pacientov, ktorí dostávajú duálnu antiagregačnú liečbu je potrebné vyhnúť sa liečbe Xareltom 2,5 mg.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. 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 tromboprophylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním Xareltu 2,5 mg a antiagregancií. Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii výrobcu o predpisovaní lieku.

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

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

V prípade potreby vykonania invazívneho alebo chirurgického zákroku, sa má na základe klinického posúdenia lekára a ak je to možné, užívanie Xareltu 2,5 mg ukončiť najmenej 12 hodín pred intervenciou. Ak má pacient podstúpiť plánovanú operáciu a antiagregačný účinok nie je žiaduci, inhibítory agregácie trombocytov sa majú podľa pokynov preskripčnej informácie výrobcu vysadiť.

Ak nie je možné procedúru oddialiť, musí sa posúdiť zvýšené riziko krvácania oproti nutnosti zákroku.

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

Starší pacienti

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

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensov-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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

Klopidoogrel (300 mg začiatková dávka, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 75 mg) neukázal farmakokinetické interakcie s rivaroxabánom (15 mg), ale v podskupine pacientov sa pozorovalo

významné predĺženie času krvácania, ktoré nekorelovalo s agregáciou trombocytov, hladinami receptora P-selektínu alebo GPIIb/IIIa.

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

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

Iné súbežné liečby

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

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

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

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

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

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (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 prevenia rekurencie hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevenia 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 embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia 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 klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenia 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 vystavení minimálne jednej dávke 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 prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky 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 Xareltom 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
Poruchy krvi a lymfatického systému				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

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

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

C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri Riziko hemorágie v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC),

aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagentiá by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium.

V klinickej farmakologickej štúdii na reverziu farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastínu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u štvorfaktorového PCC.

Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9).

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky; 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 pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ACS

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť rivaroxabánu v prevencii kardiovaskulárnych úmrtí (KV), infarktu myokardu (IM) alebo cievnej mozgovej príhody u pacientov s nedávny ACS (infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu [STEMI], infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu [NSTEMI] alebo nestabilná angína [UA]). V pivotnej dvojito-zaslepenej štúdii ATLAS ACS 2 TIMI 51 bolo 15 526 pacientov randomizovaných spôsobom 1:1:1 do jednej z troch skupín: liečba rivaroxabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebom dvakrát denne pri súčasnom podávaní so samotnou ASA alebo ASA plus tienopyridín (klopidogrel alebo tiklopidín). Pacienti s ACS do 55 rokov veku museli mať buď diabetes mellitus alebo prekonaný infarkt

myokardu. Medián času liečby bol 13 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 3 rokov. 93,2 % pacientov dostávalo ASA súčasne s liečbou tienopyridínom a 6,8 % dostávalo len ASA. Spomedzi pacientov, ktorí dostávali duálnu antiagregačnú liečbu, 98,8 % dostávalo klopido-grel, 0,9 % dostávalo tiklopidín a 0,3 % dostávalo prasugrel. Pacienti dostávali prvú dávku rivaroxabánu minimálne 24 hodín až do 7 dní (priemerne 4,7 dní) po prijatí do nemocnice, ale čo najskôr po stabilizácii príhody ACS, vrátane revaskularizačných procedúr a keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená. Obe schémy užívania rivaroxabánu, 2,5 mg dvakrát denne a 5 mg dvakrát denne, boli účinné pri ďalšom znižovaní výskytu kardiovaskulárnych príhod na základe štandardnej antiagregačnej starostlivosti. Režim 2,5 mg dvakrát denne znížil mortalitu a existujú dôkazy o nižšom riziku krvácania pri nižšej dávke, a preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS so zvýšenými kardiálnymi biomarkermi, odporúča užívanie 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súbežne so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA plus klopido-grel alebo tiklopidín.

V porovnaní s placebom, rivaroxabán významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ (KV) kardiovaskulárneho úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol čoskoro, znížením CV úmrtia a IM a dostavil sa konštantný liečebný účinok počas celej doby liečby (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 1). Významne sa znížil aj prvý sekundárny koncový ukazovateľ (úmrtie zo všetkých príčin, MI alebo cievna mozgová príhoda). Ďalšia retrospektívna analýza ukázala nominálne významný pokles výskytu stentu trombózy v porovnaní s placebom (pozri Tabuľku 4). Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (non-coronary artery bypass graft (CABG) TIMI príhody so závažným krvácaním) bola vyššia u pacientov liečených rivaroxabánom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená medzi rivaroxabánom a placebom v prípadoch jednotlivých fatálnych príhod krvácania, hypotenzie vyžadujúcej liečbu intravenóznymi inotropnými látkami a chirurgickej intervencie pri prebiehajúcom krvácaní.

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

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

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

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

- a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu)
- b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota
- * štatisticky superior (lepšie)
- ** nominálne významné

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

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

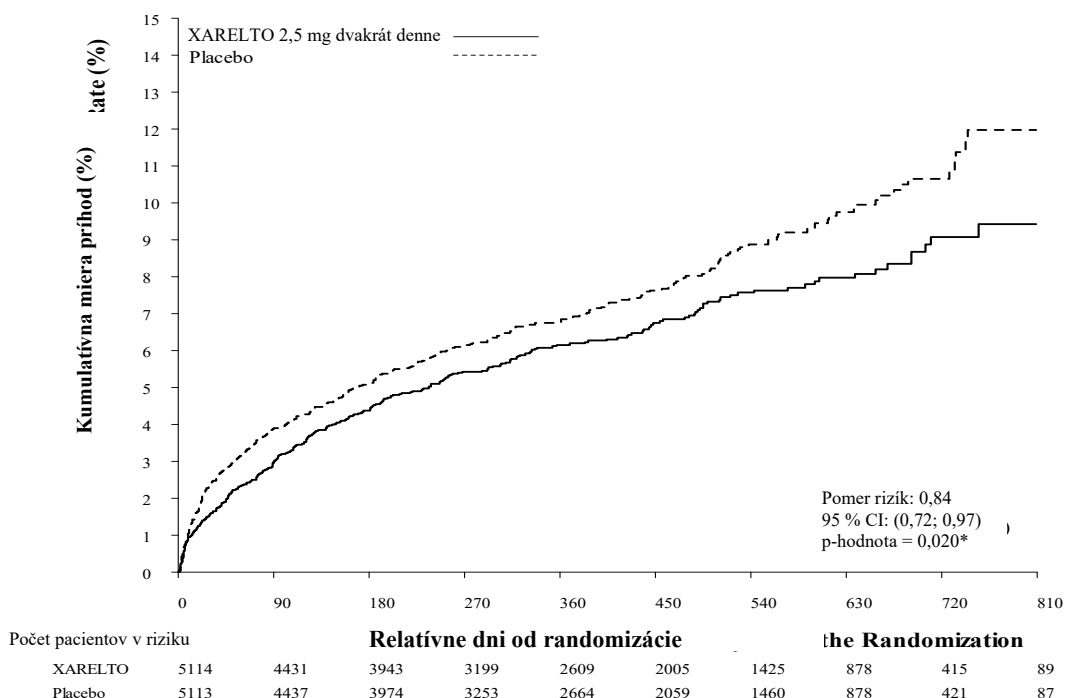
- a) analýza v modifikovanom súbore so zámerom liečby (celkový súbor na analýzu so zámerom liečby trombózy stentu
b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota
** nominálne významné

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

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^a	
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg, dvakrát denne, N=5 115 n (%) HR (95 % CI) p-hodnota ^{b)}	placebo N=5 125 n (%)
Non-CABG TIMI závažné krvácané príhody	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p=<0,001*	19 (0,4 %)
Fatálne krvácané príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p=0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p=0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými látkami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgická intervencia počas krvácania	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfúzia 4 alebo viacerých jednotiek krvi v priebehu 48 hodín	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) populácia pre hodnotenie bezpečnosti, na liečbe
b) vs placebo; Log-Rank p-hodnota
** štatisticky významné

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



CAD/PAD

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

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

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

Pacienti s PAD v minulosti absolvovali výkony, ako napríklad bypass alebo perkutánnu transluminálnu angioplastiku alebo amputáciu končatiny alebo chodidla pri arteriálnom vaskulárnom ochorení alebo trpeli intermitentnou klaudikáciou s pomerom medzi krvným tlakom nameraným na členku a na paži <0,90 a/alebo významnou stenózou periférnej artérie, alebo predchádzajúcou revaskularizáciou krčnej tepny alebo asymptomatickou stenózou krčnej tepny ≥ 50 %.

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

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

U pacientov liečených rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne došlo k významnému nárastu primárneho ukazovateľa bezpečnosti (príhody závažného krvácania podľa upravených kritérií ISTH), v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala ASA 100 mg (pozri Tabuľku 8). Pre primárny ukazovateľ účinnosti bol pozorovaný prínos rivaroxabánu 2,5 mg dvakrát denne a ASA 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s ASA 100 mg jedenkrát denne s HR 0,89 (95 % CI 0,7-1,1) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (incidencia 6,3 % vs 7,0 %) a HR=0,70 (95 % CI 0,6-0,8) u pacientov vo veku < 75 rokov (3,6 % vs 5,0 %). Pri závažnom krvácaní podľa upravených kritérií ISTH bolo pozorované zvýšenie rizika HR=2,12 (95 % CI 1,5-3,0) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov (5,2 % vs 2,5 %) a HR=1,53 (95 % CI 1,2-1,9) u pacientov vo veku < 75 rokov (2,6% vs 1,7%).

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

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie COMPASS fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}					
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 152		ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 126			
	Pacienti s príhodami	KM %	Pacienti s príhodami	KM %	HR (95 % CI)	p-hodnota ^{b)}
Cievna mozgová príhoda, IM alebo KV úmrtie	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p=0,00004*
- cievna mozgová príhoda	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p=0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14458
- KV úmrtie	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02053
Celková mortalita	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akútna končatinová ischémia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

* Zníženie primárneho ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiórne.

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

Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III

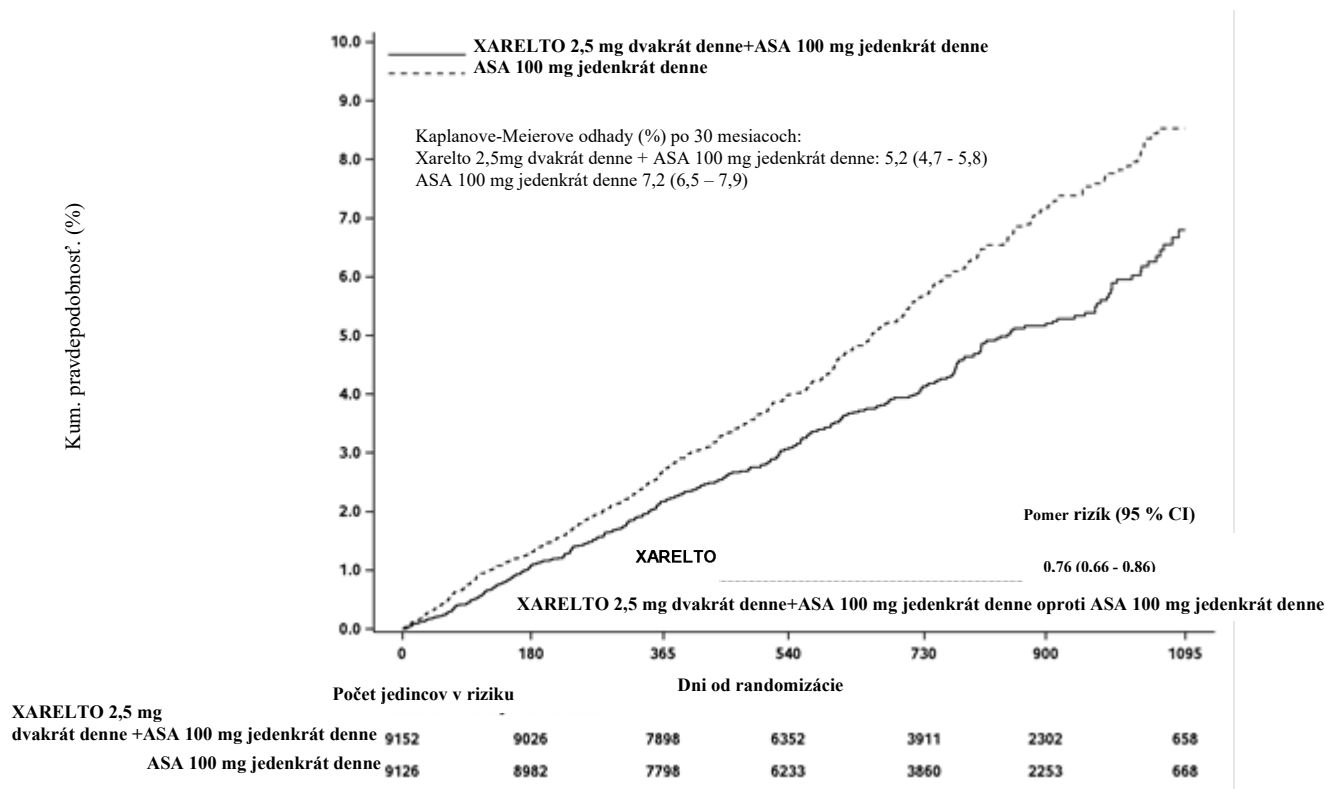
Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 126 n (kum. riziko %)	Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70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

a) Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy.

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

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

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



CI: interval spoľahlivosti.

Pacienti po nedávnej revaskularizačnej procedúre dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD

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

Priemerná doba sledovania bola 24 mesiacov a maximálna doba sledovania bola 4,1 roka. Priemerný vek zaradených pacientov bol 67 rokov a 17 % populácie pacientov bolo vo veku >75 rokov. Medián času od indexu revaskularizačnej procedúry do začiatku študijnej liečby bol 5 dní v celkovej populácii (6 dní po chirurgickej a 4 dni po endovaskulárnej revaskularizácii zahŕňajúcej hybridné procedúry). Celkom 53,0 % pacientov dostávalo krátkodobú základnú liečbu klopidoogrelom s mediánom trvania 31 dní. Podľa študijného protokolu sa mohla študijná liečba začať hneď, ako to bolo možné, nie však neskôr ako 10 dní po úspešnej, kvalifikujúcej revaskularizačnej procedúre, a akonáhle bola zabezpečená hemostáza.

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

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

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

Skúmaná populácia	Pacienti po nedávnych revaskularizačných procedúrach dolnej končatiny z dôvodu symptomatického PAD ^{a)}		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=3 286 n (kum. riziko %) ^{c)}	ASA 100 mg jedenkrát denne N=3 278 n (kum. riziko %) ^{c)}	Pomer rizík (95 % CI) ^{d)}
Primárny ukazovateľ účinnosti ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p=0,0043 ^{e)}*
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischemická cievna mozgová príhoda	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV úmrtie	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akútna končatinová ischémia ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Veľká amputácia vaskulárnej etiológie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundárny ukazovateľ účinnosti			
Neplánovaný index revaskularizácie končatiny pre rekurentnú končatinovú ischémiu	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p=0,0140 ^{e)} *
Hospitalizácia pre koronárnu alebo periférnu príčinu (niektorá z dolných končatín) trombotickej charakteristiky	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p<0,0001 ^{e)} *
Celková mortalita	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Príhody VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Súbor analýzy celej liečenej populácie, primárne analýzy; posudzované ICAC.

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

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

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

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

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

* Zníženie ukazovateľa účinnosti bolo štatisticky superiorne.

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

Tabuľka 10: Výsledky bezpečnosti zo štúdie VOYAGER PAD fázy III

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

^{a)} Súbor analýzy bezpečnosti (všetky randomizované osoby s najmenej jednou dávkou skúmaného lieku), ICAC: Nezávislá komisia klinického posudzovania.

^{b)} n=počet subjektov s príhodou, N=počet subjektov s rizikom, %=100 * n/N, n/100p-roky=pomer počtu osôb s príhodami/kumulatívny čas rizika.

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

^{d)} Obojstranná p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom podľa typu procedúry a použitia klopidoogrelu s liečbou ako faktorom.

CAD so srdcovým zlyhávaním

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so srdcovým zlyhávaním a signifikantným ochorením koronárnych artérií (CAD) nasledovaným hospitalizáciou pre dekompenzované srdcové zlyhávanie (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného z dvoch liečebných ramien: s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne (n=2 507) alebo placebom (n=2 515). Celkový medián trvania liečby v štúdiu bol 504 dní.

Pacienti museli mať symptomatické srdcové zlyhávanie najmenej 3 mesiace a ejekčnú frakciu ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 40 % v priebehu jedného roku pred zaradením. Medián ejekčnej frakcie bol na začiatku 34 % (IQR: 28%-38%) a 53 % subjektov bolo podľa klasifikácie NYHA (*New York Heart Association*) triedy III alebo IV.

Primárna analýza účinnosti (t.j. kompozitného ukazovateľa úmrtnosti zo všetkých príčin, IM (infarkt myokardu) alebo CMP (cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a skupinou s placebom s HR=0,94 (95 % CI 0,84-1,05), p=0,270. U všetkých príčin úmrtnosti nebol žiadny rozdiel medzi rivaroxabánom a placebom v počte príhod (výskyt príhod na 100 pacientorokov; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 až 1,10; p=0,743). Výskyt príhod v prípade IM na 100 pacientorokov (rivaroxabán vs. placebo) bola 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % CI: 0,63 až 1,08; p=0,165) a pre CMP bol výskyt príhod na 100 pacientorokov 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % CI: 0,47 až 0,95; p=0,023). Základný ukazovateľ bezpečnosti (t. j. združené fatálne krvácanie alebo krvácania do kritického priestoru s potenciálom trvalého zdravotného postihnutia) sa vyskytlo u 18 (0,7 %) pacientov v skupine s liečbou rivaroxabánom 2,5 mg dvakrát denne a u 23 (0,9 %) pacientov v skupine s placebom (HR=0,80; 95 % CI 0,43-1,49; p=0,484). Došlo k štatisticky významnému zvýšeniu

závažného ISTH krvácania v skupine s rivaroxabánom v porovnaní s placebom (výskyt príhod na 100 pacientorokov: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % CI: 1,18 až 2,39; $p=0,003$).

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

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie pri stave nalačno ako pri stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

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

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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 jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medziethnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový –Pughový typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový-Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne

v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra 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 mcg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samíc. Štúdie na zvieratách ukázali 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 štúdii u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy,
hypromelóza (2910)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Filmový obal tablety:

makrogol (3350)
hypromelóza (2910)
oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky s obsahom 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 alebo 196 filmom obalených tabliet v blistroch z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 10x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie.

Multibalenia s obsahom 10 balení s 10x1 (100 filmom obalených tabliet) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 14 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/PVDC/ALU fólie.

HDPE fľaštičky s PP uzáverom so závitom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 výživovú sondu po zabezpečení sa o správnom umiestnení sondy v žalúdku. Následne sa má sonda prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta uvoľňovania liečiva, treba sa vyhnúť podaniu rivaroxabánu distálne do žalúdka, čo môže viesť k zníženej absorpcii a tým zníženej expozícii liečivu. Po podaní 2,5 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. Septembra 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,51 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Svetločervené, okrúhle bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené krížom BAYER a na druhej strane „10“ a trojuholníkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liečba hlbkej 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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

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

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Odporúčaná dávka na začiatkovú 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 vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná).

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

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

Aby sa po 21. dni liečby zabezpečil prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie Xarelta na úvodnú liečbu DVT/PE (pozri časť 6.5).

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

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

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

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia z liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xarelto

U pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Xareltom 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).

Prestavenie z liečby Xareltom na parenterálne antikoagulancia

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Xarelta.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

- Na prevenciu VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurencie DVT a PE nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).
- U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek: pacienti sa majú liečiť dávkou 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie dávky 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

Porucha funkcie pečene

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta 10 mg tablety u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto 10 mg tablety neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

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

Drvenie tabliet

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

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

Súbežná liečba inými antikoagulantami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulantami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8). U pacientov, ktorým je na prevenciu VTE po elektívnom chirurgickom výkone na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu podávané Xarelto, to možno vykonať pravidelným lekárske vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a periodickým meraním hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie Xarelta 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 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (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 krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny 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 transkatétrovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Xarelta neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Xarelto poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojito pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. 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 trombopropylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky (pozri časť 5.2).

Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabánu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

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

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

Ak výkon nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xareltom za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 Stevensov-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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom

(600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu

a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Xarelta neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSA/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

Warfarín

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

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

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

Iné súbežné liečby

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

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

Laboratórne parametre

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

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

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

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

Indikácia	Počet pacientov *	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	6 790	1-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u 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 embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia 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 klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenia 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 vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (pozri časť 4.4 a „Popis vybraných nežiaducich účinkov“ nižšie) (Tabuľka 2). 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	Akémkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia VTEu pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

** 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 Xarelte 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 štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III u pediatrických pacientov

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z d'asien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická forfatáza ^A v krvi, zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

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

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

C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri Riziko hemorágie v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC),

aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

V klinickej farmakologickej štúdii na reverziu farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastínu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9). Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky, avšak sa neodporúčajú na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu v prevencii VTE, t.j. proximálnej a distálnej hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcneho embolizmu (PE) u pacientov, ktorí absolvovali veľký ortopedický chirurgický výkon na dolných končatinách. Viac ako 9 500 pacientov (7 050 s úplnou náhradou bedrového kĺbu a 2 531 s úplnou náhradou kolenného kĺbu) sa sledovalo

v kontrolovaných randomizovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách vo fáze III programu RECORD.

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

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

Hlavný koncový ukazovateľ bezpečnosti, rozsiahle krvácanie, vykazoval porovnateľný výskyt u pacientov liečených 10 mg rivaroxabánu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu.

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

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

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

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnila aj otvorená neintervenčná klinická štúdia (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický výkon na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabánu s inou farmakologickou tromboprofylaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabánom (n=8 778) a u 88 pacientov (1,0 %) v skupine so štandardnou liečbou (n=8 635; HR 0,63, 95 % CI 0,43-0,91; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 35 pacientov (0,4 %) v skupine s rivaroxabánom a u 29 pacientov (0,3 %) v skupine so štandardnou liečbou (HR 1,10, 95 % CI 0,6-1,80). Výsledky boli preto konzistentné s výsledkami pivotnej randomizovanej klinickej štúdie.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatkovej a pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a 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 začiatkovú 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 na liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola 3, 6 alebo 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 udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké 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 20 mg jedenkrát denne a rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej jedenkrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia.

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

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nezávažných krvácaných príhod), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

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

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

Populácia v štúdií	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
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 s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA
* $p < 0,0001$ (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); pomer rizík: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

V štúdií Einstein PE (pozri Tabuľku 6) 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 % CI: 0,633-1,139), nominálna hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia v priemere 63 % času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času v skupinách so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p = 0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nežávažných krvácavých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné 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 % CI: 0,308 - 0,789).

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

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

- a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne
b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA
* $p < 0,0026$ (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

Populácia v štúdií	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0%)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smŕť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

* p <0,0001 (noninferiorita s vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti a závažné krvácané príhody) súhrnnej analýzy sa hlásil s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), nominálna hodnota p=0,0244).

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

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

Populácia v štúdií	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávky a dĺžka liečby	Rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3%)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smŕť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácané príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácané príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

V štúdií Einstein Choice (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán 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 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

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

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

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

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

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

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

Okrem štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich rekurentný 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, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli

rozdiely, vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), rekurentnom VTE 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % CI 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

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

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. 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 Xarelto vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na prevenciu tromboembolických príhod (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} rivaroxabánu. Rivaroxabán 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až po asi 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie, čo je výraznejšie v stave nalačno než v stave nasýtenia. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %, s výnimkou dňa chirurgického výkonu a dňa po ňom, keď je variabilita expozície vysoká (70 %).

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, 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 výskumov *in vitro* rivaroxabán je 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 jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový –Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným Childový–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať opatrne (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Pomer medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Pre PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensov 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 v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov. U pacientov bola východisková hodnota faktora Xa a PT ovplyvnená chirurgickým výkonom s následným rozdielom na krivke koncentrácia-PT medzi dňom po operácii a rovnovážnym stavom.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov alebo samíc. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvavé komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna 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 štúdií u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
kroskarmelóza, sodná soľ
laktózy, monohydrát
hypromelóza 2910
laurylsíran sodný
stearan horečnatý

Filmový obal:

makrogol 3350
hypromelóza 2910
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky s obsahom 5, 10, 14, 28, 30 alebo 98 filmom obalených tabliet v blistroch z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 10x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie.

Multibalenia s obsahom 10 balení s 10x1 (100 filmom obalených tabliet) v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie..

Škatuľky s obsahom 5, 10 alebo 30 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/PVDC/ALU fólie.

HDPE fľaštičky s PP uzáverom so závitom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 výživovacia 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 10 mg tabliet nie je potrebné okamžité enterálne podanie stravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 15 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Červené, okrúhle bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené krížom BAYER a na druhej strane „15“ a trojuholníkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 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 venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurencie VTE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou od 30 kg do 50 kg minimálne po 5 dňoch začiatocnej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých

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

Liečba Xareltom má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Xarelto 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 vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zvážiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

Aby sa po 21. dni liečby zabezpečil prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie Xarelta na úvodnú liečbu DVT/PE.

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

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

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospelých

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

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

- Telesná hmotnosť od 30 do 50 kg:
odporúčaná dávka je 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. To je maximálna denná dávka.
- Telesná hmotnosť 50 kg alebo viac:
odporúčaná dávka je 20 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 pre Xarelto granulát naperorálnu suspenziu.

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

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať aspoň po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až 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, ako je to možné po zistení, 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.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

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

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Pediatrickí pacienti:

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xarelto

U dospelých a pediatrických pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnite liečbu Xareltom 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).

Prestavenie z liečby Xareltom na parenterálne antikoagulancia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dospelí

Obmedzené klinické údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) naznačujú, že sú významne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu. U týchto pacientov sa má preto Xarelto používať s opatnosťou. 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 embolizácie 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.
Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (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 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospievajúci so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²): Xarelto sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

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

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2)

U pediatrických pacientov sa dávka 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 Xareltom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať.

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba Xareltom sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že **každý pacient** podstupujúci kardioverziu užil Xarelto 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 Xarelta 15 mg jedenkrát denne (alebo Xarelta 10 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30-49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibitorom P2Y₁₂ maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta u detí vo veku 0 až <18 rokov neboli v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstien 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

Xarelto je 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 Xarelta tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 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 30 kg až 50 kg

Xarelto je 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 vyplŕuje 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 Xarelto granulát na perorálnu suspenziu.

Ak nie je okamžite 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 jablčnom pyré tesne pred použitím a perorálne podať.

Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastrickou alebo gastrickou výživovou 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 suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneuryzmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikoagulačnej liečby (pozri bod 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácajúcich komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

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

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

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa musí Xarelto používať s opatrnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má Xarelto používať s opatrnosťou. Xarelto sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

Použitie Xarelta 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 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi 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 noradrenalinu (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 krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiectázia 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 transkatéetrový výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Xarelta neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Xarelto poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

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

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt

prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. 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 trombopropylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 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 vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a má sa zvážiť voči naliehavosti diagnostického výkonu.

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

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

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

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Xarelto 15 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred výkonom a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak výkon nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xareltom, za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 Stevensov-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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, 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.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Xarelta neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol,

itakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku 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 ovplyvnené, tak ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

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

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

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho tromboembolizmu (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 prevenia rekurencie DVT a PE	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevenia 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 embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia 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 klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevenia 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 vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (pozri časť 4.4 a „Popis vybraných nežiaducich účinkov“ nižšie) (Tabuľka 2). 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 prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

** 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 Xarelte 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 štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III u pediatrických pacientov

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopénia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

- A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu
- B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien <55 rokov
- C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterotrombotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po Xarelte hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. 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 dospievajúcich sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z dvoch otvorených, aktívne kontrolovaných štúdií fázy II a jednej otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdie fázy III u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti boli vo všeobecnosti podobné medzi rivaroxabánom a komparátorom v rôznych pediatrických vekových skupinách. Celkovo bol profil bezpečnosti u 412 detí a dospievajúcich liečených rivaroxabánom podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospeléj populácie a konzistentný v rámci všetkých vekových podskupín, aj keď je toto hodnotenie obmedzené malým počtom pacientov.

U pediatrických pacientov sa bolesť hlavy (veľmi časté, 16,7 %), horúčka (veľmi časté, 11,7 %), epistaxa (veľmi časté, 11,2 %), vracanie (veľmi časté, 10,7 %), tachykardia (časté, 1,5 %), zvýšený bilirubín (časté, 1,5 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (menej časté, 0,7 %) hlásili častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s dospelou populáciou sa menoragia pozorovala u 6,6 % (časté) dospievajúcich žien po prvej menštruácii. Trombocytopénia pozorovaná zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospeléj 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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

U dospelých sa hlásili zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvávacým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment krvácania“). Dostupné údaje u detí sú obmedzené. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratrapeutických 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 supratrapeutických dávok u detí.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu pre dospelých, ktorá však nie je stanovená u detí (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanetu alfa).

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

Manažment 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 u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín. Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty. Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktoré dostávajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium.

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení.

V pilotnej dvojito-zaslepenej štúdii ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až 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 koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla

u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % CI, 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 % CI, 0,74 -1,03, $P < 0,001$ pre noninferioritu, $P = 0,117$ pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v Tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0-3,0) 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 stredy, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95 % CI, 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

Populácia v štúdií	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95 % CI) p-hodnota, test superiority
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,7-1,16) 0,464

Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III

Populácia v štúdií	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsieni ^a		
	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95% CI) p-hodnota
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) Populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

* Nominálne významnejšie

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

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

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

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, multicentrická, exploratívna štúdia (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofageálnou echokardiografiou (1-5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky CMP, tranzitórny ischemický atak, systémová embolizácia 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 % CI 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 % CI 0,21-2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Táto exploratívna štúdia preukázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

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

Randomizovaná otvorená multicentrická štúdia (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnila 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 koncového ukazovateľa, klinicky významné krvácané príhody, nastal u 109 subjektov (15,7%) v skupine 1, u 117 subjektov (16,6%) v skupine 2 a u 167 subjektov (24,0%) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47-0,76, p <0,001 a HR 0,63, 95% CI, 0,50-0,80, p <0,001). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, CV úmrtia, MI alebo cievnej mozgovej príhody) nastal u 41 subjektov (5,9%) v skupine 1, 36 subjektov (5,1%) v skupine 2 a 36 subjektov (5,2%) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácaných príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu. Hlavným cieľom štúdie PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane 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 začiatkovej 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 začiatočnú 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 porovnávajúcí liečebný režim pozostával z enoxaparínu, ktorý sa podával minimálne 5 dní v kombinácii s liečbou antagonistom vitamínu K, pokiaľ sa nedosiahlo terapeutické rozmedzie PT/INR ($\geq 2,0$). Liečba pokračovala antagonistom vitamínu K, ktorého dávka sa upravila tak, aby sa udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako 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 20 mg jedenkrát denne a rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg acetylsalicylovej kyseliny 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 krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 (95 % CI: 0,47-0,95), nominálna hodnota p , $p = 0,027$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia 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 stredu, HR u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaných príhod) ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

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

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

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

V štúdiu Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxabán preukázal 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 % CI: 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 u skupín so zámerom dĺžky liečby 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 podľa centier, HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom bol 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nežávažných krvácavých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné 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 % CI: 0,308-0,789).

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

Populácia v štúdiu	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0%)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)

Populácia v štúdií	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácané príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácané príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

Vopred určená spoločná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Populácia v štúdií	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (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 nežávažné krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

* $p < 0,0001$ (noninferiorita na vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti a závažné krvácané príhody) sa súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614-0,967), nominálna $p=0,0244$).

V štúdií Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán superiorný voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácaných príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebo. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nežávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebo.

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

Populácia v štúdiu	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3%)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nežávažné 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 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 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

Populácia v štúdií	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatický rekurentný VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný 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 %)
Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Okrem štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená, kohortová štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentný 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, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7%, 1,4% a 0,5% v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely, vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), rekurentnom venóznom tromboembolizme 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % CI 0,24-1,07).

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

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

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurenice VTE u pediatrických pacientov

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

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

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

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

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

Primárny ukazovateľ účinnosti bol symptomatický rekurentný VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného 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.

Rekurentný VTE sa vyskytol v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický rekurentný VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže 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*
Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 %-17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 %-8,4 %)
Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = celková analýza, všetky randomizované deti

Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia

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

* SAF= analýza bezpečnosti, všetky randomizované deti ,ktoré dostali aspoň 1 dávku štúdovej liečby one dose study

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

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

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

Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. 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 Xarelto vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na prevenciu venózneho tromboembolizmu (pre informáciu o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke 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 asi 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 ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Pediatrická populácia

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

Rivaroxabán 15 mg tablety sa majú užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

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 pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

Biotransformácia a eliminácia

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

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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 jedincov 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 CL odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 8 l/h pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg. Geometrické priemerné hodnoty polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) odhadované pomocou populačného farmakokinetického modelovania sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom a boli v rozsahu od 4,2 h u dospievajúcich do približne 3 h u detí vo veku 2-12 rokov až po 1,9 a 1,6 h u detí vo veku 0,5-<2 roky a menej ako 0,5 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 klírensu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rôzne váhové kategórie

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

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

Medziethnické rozdiely

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

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

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom 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, u dospelých korelovala zvýšená expozícia rivaroxabánu so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

U pediatrických pacientov s akútnym 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: Súhrnná štatistika (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v ustálenom stave (mcg/l) podľa režimu dávkovania a veku

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

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ=0,5 mcg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra 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 reagentov 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 jedincov.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samíc. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna 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 štúdií u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy,
monohydrát laktózy,
hypromelóza (2910)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Filmový obal:

makrogol (3350)
hypromelóza (2910)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky s obsahom 10, 14, 28, 42 alebo 98 filmom obalených tabliet v blistroch z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 10x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie.

Multibalenia s obsahom 10 balení s 10x1 (100 filmom obalených tabliet) v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie..

Škatuľky s obsahom 14 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/PVDC/ALU fólie.

HDPE fľaštičky s PP uzáverom so závitom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 žalúdku, 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 REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedočervené, okrúhle bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené krížom BAYER a na druhej strane „20“ a trojuholníkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých

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

Liečba Xareltom má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Xarelto 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 vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zvážiť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zvážiť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

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

Aby sa po 21. dni liečby zabezpečil prechod z dávky 15 mg na 20 mg, je k dispozícii 4-týždňové balenie Xarelta na úvodnú liečbu DVT/PE.

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

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

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u detí a dospelých

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

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

- Telesná hmotnosť 50 kg a 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 pre Xarelto granulát na perorálnu suspenziu.

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

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

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť čo najskôr, ako je to možné po zistení, 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.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

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

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Pediatrickí pacienti:

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xarelto

U dospelých a pediatrických pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Xareltom 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).

Prestavenie z liečby Xareltom na parenterálne antikoagulancia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dospelí:

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

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

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov.
Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnotené riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (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 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospievajúci so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²): Xarelto sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

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

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky u dospelých (pozri časť 5.2)

U pediatrických pacientov sa dávka 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 Xareltom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať.

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba Xareltom sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že každý pacient podstupujúci kardioverziu užil Xarelto 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 Xarelta 15 mg jedenkrát denne (alebo Xarelta 10 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30-49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y₁₂ maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Dospelí

Xarelto je 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 Xarelta tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 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

Xarelto je 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 vyplŕuje 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 Xarelto granulát na perorálnu suspenziu.

Ak nie je okamžite 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 jablčnom pyré tesne pred použitím a perorálnym podaním.

Rozdrvená tableta sa môže podať nazogastričnou alebo gastrickou výživovou 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 suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneuryzmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.), s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikoagulačnej liečby (pozri bod 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácajúcich komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

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

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

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa musí Xarelto používať s opatrnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5), sa má Xarelto používať s opatrnosťou. Xarelto sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

Použitie Xarelta 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 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi 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 noradrenalinu (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 krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiectázia 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 Xarelta neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Xarelto poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

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

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt

prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. 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 prospech 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 vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a má sa zvážiť voči naliehavosti diagnostického výkonu.

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

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

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

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Xarelto 20 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred výkonom a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak výkon nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xareltom za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 Stevensov-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

Xarelto obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, 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.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so signifikantnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Xarelta neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká, ako sú ketokonazol,

itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSA/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku 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 ovplyvnené, tak ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nie je u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xarelto 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
Prevenčia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevenčia rekurencie DVT a PE	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevenčia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie 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 klopidoogrelom 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 vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (Tabuľka 2) (pozri 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 prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

** 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 Xarelte 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: dostupných údajov.

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopénia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

- A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.
- B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien <55 rokov
- C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterosklerotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po Xarelte hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. 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 dospievajúcich sa zakladá na údajoch o bezpečnosti z dvoch otvorených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy II a jednej otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdie fázy III u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti boli vo všeobecnosti podobné medzi rivaroxabánom a komparátorom v rôznych pediatrických vekových skupinách. Celkovo bol profil bezpečnosti u 412 detí a dospievajúcich liečených rivaroxabánom podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospeléj populácie a konzistentný v rámci všetkých vekových podskupín, aj keď je toto hodnotenie obmedzené malým počtom pacientov.

U pediatrických pacientov sa bolesť hlavy (veľmi často, 16,7 %), horúčka (veľmi často, 11,7 %), epistaxa (veľmi často, 11,2 %), vracanie (veľmi často, 10,7 %), tachykardia (často, 1,5 %), zvýšený bilirubín (často, 1,5 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (menej často, 0,7 %) hlásili častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s dospelou populáciou sa menorágia pozorovala u 6,6 % (často) dospievajúcich žien po prvej menštruácii. Trombocytopénia pozorovaná zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospeléj 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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

U dospelých sa hlásili zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvávacým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment 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.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu pre dospelých, ktorá však nie je stanovená u detí (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanetu alfa).

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

Manažment 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 u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín. Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty. Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktoré užívajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98) ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenciá by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium.

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

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky. Neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu.

Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení.

V pilotnej dvojito-zaslepanej štúdii ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až 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 koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby, cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % CI, 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 % CI, 0,74-1,03, $P < 0,001$ pre noninferioritu, $P = 0,117$ pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v Tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0-3,0) 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 stredy, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95 % CI, 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

Populácia v štúdií	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95% CI) p-hodnota, test superiority
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a IM	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,421,32) 0,308

Populácia v štúdií	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95% CI) p-hodnota, test superiority
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

Populácia v štúdií	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení ^a		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0) Výskyt príhod (100 pacientorokov)	HR (95 % CI) p-hodnota
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) Populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

* Nominálne významnejšie

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

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

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, multicentrická, exploratívna štúdia (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofageálnou echokardiografiou (1-5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky CMP, tranzitórny ischemický atak, systémová embolizácia 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 % CI 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 % CI 0,21-2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Táto exploratívna štúdia preukázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

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

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

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

Hlavným cieľom štúdie PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane 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 začiatkovej 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 začiatočnú 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 3-týždňová liečba akútnej PE sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

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

V štúdie Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola predĺžená o dobu ďalších 6 alebo 12 mesiacov u pacientov, ktorí podstúpili 6 až 12 mesiacov liečby VTE v závislosti od klinického posúdenia skúšajúceho. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo 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 20 mg jedenkrát denne a rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg acetylsalicylovej kyseliny 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 krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nominálna hodnota p , $p = 0,027$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia 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 stredu, HR u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaných príhod) ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

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

Populácia v štúdiu	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
Symptomatický rekurentný VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežádúce krvácané príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácané 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 s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

V štúdiu Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxabán preukázal 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 krvácanými príhodami) sa zaznamenal v HR 0,849 (95 % CI: 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 u skupín so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín / VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR daného centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0-3,0), v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier, miera rizík pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom bol 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nežádúcich krvácaných príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2 405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR rizík 0,493 (95 % CI: 0,308-0,789).

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

Populácia v štúdiu	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1 %)

Populácia v štúdií	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Smrteľná PE/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácavé príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácavé príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

Vopred určená spoločná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Populácia v štúdií	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné 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 a prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

* $p < 0,0001$ (noninferiorita na vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

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

V štúdií Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácavých príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nežávažné 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

Populácia v štúdiu	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3%)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácané príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácané príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

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

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

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

Populácia v štúdiu	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu
--------------------	---

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

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

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

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

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

Okrem štúdie fázy III EINSTEIN bola uskutočnená prospektívna, neintervenčná, otvorená kohortová štúdia (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentný 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, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabánom 0,7%, 1,4% a 0,5%, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely, vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené HR porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95% CI 0,40-1,50), rekurentnom venóznom tromboembolizme 0,91 (95% CI 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95% CI 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

V post-registračnej, neintervenčnej štúdii, u viac ako 40 000 pacientov bez anamnézy nádorového ochorenia zo štyroch krajín, bol rivaroxabán predpísaný na liečbu alebo prevenciu DVT a PE. Výskyt

symptomatických/klinicky významných VTE/tromboembolických udalostí vedúcich k hospitalizácii bol v rozmedzí od 0,64 (95 % CI 0,40-0,97) udalostí na 100 pacientorokov v Spojenom kráľovstve do 2,30 (95 % CI 2,11-2,51) udalostí na 100 pacientorokov v Nemecku. U krvácania, ktoré viedlo k hospitalizácii bol výskyt intrakraniálneho krvácania 0,31 (95 % CI 0,23-0,42) udalostí na 100 pacientorokov, gastrointestinálneho krvácania 0,89 (95 % CI 0,67-1,17) udalostí na 100 pacientorokov, urogenitálneho krvácania 0,44 (95 % CI 0,26-0,74) udalostí na 100 pacientorokov a iného krvácania 0,41 (95 % CI 0,31-0,54) udalostí na 100 pacientorokov.

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia rekurenice VTE u pediatrických pacientov

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

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

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

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

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

Primárny ukazovateľ účinnosti bol symptomatický rekurentný VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného krvácania a klinicky významného nezávažného krvácania (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Všetky ukazovatele účinnosti a bezpečnosti boli centrálnne posudzované nezávislou komisiou zaslepenou pre priradenie liečby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v Tabuľke 11 a Tabuľke 12 nižšie.

Rekurentný VTE sa vyskytol v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický rekurentný VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže na opakovanom zobrazovaní došlo u 128 z 335 pacientov liečených Xareltom 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*
Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 %-17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 %-8,4 %)
Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 %-3,1 %)

* FAS = celková analýza, full analysis set, všetky randomizované deti

Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia

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

* SAF= analýza bezpečnosti, všetky randomizované deti ktoré dostali aspoň 1 dávku štúdiovej liečby

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

Pacienti s vysokým rizikom trojitó pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

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

warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Xarelto vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na prevenciu venózneho tromboembolizmu (pre informáciu o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke 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 asi 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 ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Pediatrická populácia

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

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

Distribúcia

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

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 pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú u dospelých približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein). Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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 jedincov 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 CL odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 8 l/h pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg. Geometrické priemerné hodnoty polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) odhadované pomocou populačného farmakokinetického modelovania sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom a boli v rozsahu od 4,2 h u dospievajúcich do približne 3 h u detí vo veku 2-12 rokov až po 1,9 a 1,6 h u detí vo veku 0,5-<2 roky a menej ako 0,5 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 klírensu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rôzne váhové kategórie

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

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

Medzietnické rozdiely

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

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

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom 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, u dospelých korelovala zvýšená expozícia rivaroxabánu so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

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

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

U pediatrických pacientov s akútnym 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: Súhrnná štatistika (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v ustálenom stave (mcg/l) podľa režimu dávkovania a veku

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

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ=0,5 mcg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra 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 reagentov 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 jedincov.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy,
monohydrát laktózy,
hypromelóza (2910)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Filmový obal:

makrogol 3350
hypromelóza 2910
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky s obsahom 10, 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v blistroch z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 10x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie.

Multibalenia s obsahom 10 balení s 10x1 (100 filmom obalených tabliet) v perforovaných jednodávkových blistroch z PP/ALU fólie.

Škatuľky s obsahom 14 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/PVDC/ALU fólie.

HDPE fľaštičky s PP uzáverom so závitom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 1 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Granulát obsahuje 19,7 mg rivaroxabánu (rivaroxaban) na gram.

Každá fľaštička obsahuje 51,7 mg rivaroxabánu (rivaroxaban) alebo 103,4 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Po rekonštitúcii obsahuje perorálna suspenzia 1 mg rivaroxabánu (rivaroxaban) na ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml rekonštituovanej perorálnej suspenzie obsahuje 1,8 mg benzoátu sodného (E 211), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu

Biely granulát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne, dojčiat a batoliat, detí a dospelých mladších ako 18 rokov minimálne po 5 dňoch začiatocnej parenterálnej antikoagulačnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a frekvencia podávania sa majú stanoviť podľa telesnej hmotnosti (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Xarelta u pediatrických pacientov od novorodencov narodených v plánovanom termíne (minimálne po 10 dňoch perorálneho vyživovania a s telesnou hmotnosťou aspoň 2,6 kg) po deti do 18 rokov

Telesná hmotnosť [kg]		Režim Dávka rivaroxabánu [mg]	Celková denná dávka	Zodpovedajúca modrá striekačka
(1 mg rivaroxabánu zodpovedá 1 ml suspenzie)				
Min	Max	jedenkrát denne	2 krát denne	3 krát denne
2,6	<3			0,8 mg
3	<4			0,9 mg
4	<5			1,4 mg
5	<7			1,6 mg
7	<8			1,8 mg
8	<9			2,4 mg
9	<10			2,8 mg
10	<12			3,0 mg
12	<30		5 mg	
30	<50	15 mg		
≥50		20 mg		
			10 mg	
			15 mg	
			20 mg	
				5 ml alebo 10 ml
				10 ml
				10 ml

Telesná hmotnosť dieťaťa sa má pravidelne sledovať a dávka kontrolovať, a to hlavne u detí do 12 kg. Je to z dôvodu zaistenia udržania terapeutickkej dávky. Úpravy dávky sa majú robiť len na základe zmien telesnej hmotnosti.

Frekvencia dávkovania:

- *Pre režim jedenkrát denne*
Dávky sa majú užívať v intervale približne 24 hodín.
- *Pre režim dvakrát denne*
Dávky sa majú užívať v intervale približne 12 hodín.
- *Pre režim trikrát denne*
Dávky sa majú užívať v intervale približne 8 hodín

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 2,6 kg do 30 kg sa má používať len perorálna suspenzia. V snahe získať dávky pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg nerozdeľujte tablety Xarelta alebo použite tablety Xarelta s nižšou silou.

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg sa môže perorálna suspenzia alebo tablety so silou 15 mg a 20 mg podávať jedenkrát denne.

Perorálna suspenzia Xarelto sa dodáva buď s 1 ml alebo 5 ml a 10 ml modrou striekačkou (striekačka na perorálne dávkovanie) s príslušným adaptérom. Na zaistenie presného dávkovania sa odporúča používať modré striekačky nasledujúcim spôsobom (pozri Tabuľku 1):

- u pacientov s telesnou hmotnosťou do 4 kg sa musí používať 1 ml modrá striekačka (s odstupňovaním po 0,1 ml),
- u pacientov s telesnou hmotnosťou 4 kg až 30 kg sa môže používať 5 ml modrá striekačka (s odstupňovaním po 0,2 ml),
- u pacientov s telesnou hmotnosťou 12 kg a viac sa má používať len 10 ml modrá striekačka (s odstupňovaním po 0,5 ml).

U pacientov s telesnou hmotnosťou od 12 kg až do 30 kg sa môžu použiť 5 ml alebo 10 ml modré striekačky.

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník poučil pacienta/tku alebo opatrovateľa/lku, ktorú modrú striekačku má použiť, aby sa zabezpečilo podanie správneho objemu.

Brožúra s Pokynmi na použitie sa dodáva spolu s liekom.

Začiatok liečby

- *Pediatrickí pacienti od novorodencov narodených v plánovanom termíne do veku 6 mesiacov*

Liečba pediatrických pacientov od novorodencov narodených v plánovanom termíne do veku 6 mesiacov, ktorí sa narodili aspoň v 37 týždni tehotenstva a s telesnou hmotnosťou najmenej 2,6 kg a ktorí boli perorálne vyživovaní po dobu aspoň 10 dní sa má začať minimálne po 5 dňoch začiatocnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časti 4.4 a 5.1). Xarelto sa dávkuje na základe telesnej hmotnosti pomocou liekovej formy perorálnej suspenzie (pozri Tabuľku 1).

- *Pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do 18 rokov*

Liečba pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 18 rokov sa má začať minimálne po 5 dňoch začiatocnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1). Xarelto sa dávkuje na základe telesnej hmotnosti (pozri Tabuľku 1).

Trvanie liečby

- *Všetky deti okrem detí vo veku do 2 rokov s trombózou súvisiacou s katétrom*

Liečba má pokračovať najmenej 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 6 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.

- *Deti vo veku do 2 rokov s trombózou súvisiacou s katétrom*

Liečba má pokračovať najmenej po dobu 1 mesiaca. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 3 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 1 mesiaci sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

Vynechaná dávka

- *Režim jedenkrát denne*

Ak sa liek užíva jedenkrát denne, vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr, ako je to možné po zistení, avšak len v rovnaký deň. Ak to nie je možné, pacient má vynechať dávku a pokračovať ďaľšou predpísanou dávkou. Pacient nemá užiť dve dávky, aby nahradil vynechanú dávku.

- *Režim dvakrát denne*

Ak sa liek užíva dvakrát denne, vynechaná ranná dávka sa má užiť ihneď po zistení a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len v rovnaký večer, pacient nemá užívať dve dávky nasledujúce ráno.

- *Režim trikrát denne*

Ak sa liek užíva trikrát denne, treba sa jednoducho vrátiť k režimu trikrát denne v približnom intervale 8 hodín a ďalšia dávka sa má užiť bez nahradenia vynechanej dávky.

Nasledujúci deň má dieťa pokračovať v normálnom režime jedenkrát, dvakrát alebo trikrát denne.

Prestavenie z parenterálneho antikoagulancia na Xarelto

U pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú parenterálne antikoagulancia začnite podávať Xarelto 0 až 2 hodiny pred ďalším naplánovaným podaním parenterálneho lieku (napr. LMWH) alebo v čase ukončenia kontinuálne podávaného parenterálneho lieku (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín).

Prestavenie zo Xarelta na parenterálne antikoagulancium

Ukončíte liečbu Xareltom a podajte prvú dávku parenterálneho antikoagulancia v čase, kedy bola naplánovaná ďalšia dávka Xarelta.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

Liečba VKA sa má ukončiť a liečba Xareltom sa má začať keď Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) dosiahne hodnotu $\leq 2,5$.

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

- Deti vo veku 1 rok alebo staršie s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie $50 \leq 80$ ml/min/1,73 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti vo veku 1 rok alebo staršie so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²): Xarelto sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).
- Deti do 1 roka: funkcia obličiek sa má stanovovať len pomocou sérového kreatinínu. Xarelto sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok s výsledkami sérového kreatinínu nad 97,5. percentilom (pozri Tabuľku 2), pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2: Referenčné hodnoty sérového kreatinínu u detí mladších ako 1 rok (Boer et al, 2010)

Vek	97,5. percentil kreatinínu (μmol/l)	97,5. percentil kreatinínu (mg/dl)
1 deň	81	0,92
2 dni	69	0,78
3 dni	62	0,70
4 dni	58	0,66
5 dní	55	0,62
6 dní	53	0,60
7 dní	51	0,58
2 týždne	46	0,52
3 týždne	41	0,46
4 týždne	37	0,42
2 mesiace	33	0,37
3 mesiace	30	0,34
4-6 mesiacov	30	0,34
7-9 mesiacov	30	0,34
10-12 mesiacov	32	0,36

Porucha funkcie pečene

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

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Telesná hmotnosť

U detí sa dávka stanoví na základe telesnej hmotnosti (pozri Dávkovanie vyššie).

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli v iných indikáciách ako je liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurencie VTE stanovené. K dispozícii nie sú žiadne alebo sú len nedostatočné údaje pre iné indikácie (pozri tiež časť 5.1). Preto sa neodporúča používať Xarelto u detí mladších ako 18 rokov v iných indikáciách ako je liečba VTE a prevencia rekurencie VTE.

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa má užiť s podávaním výživy alebo s jedlom (pozri časť 5.2).

Pre informácie týkajúce sa prípravy a podávania perorálnej suspenzie pozri časť 6.6.

Perorálna suspenzia sa môže podať nazogastrickou alebo gastrickou vyživovacou sondou (pozri časti 5.2 a 6.6).

Po každej dávke má okamžite nasledovať užitie typickej dávky tekutiny. Táto typická dávka môže zahŕňať objem tekutiny používaný na výživu.

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.

Ak nie je okamžite 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 jablčnom pyré tesne pred použitím a perorálnym podaním (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 suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneurizmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.), s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikoagulačnej liečby (pozri bod 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Dávkovanie rivaroxabánu nie je možné spoľahlivo stanoviť a nebolo skúmané v nasledujúcich populáciách pacientov. Preto sa neodporúča u detí do 6 mesiacov, ktoré:

- sa narodili skôr ako v 37. týždni tehotenstva alebo
- majú telesnú hmotnosť menej ako 2,6 kg alebo

- boli perorálne vyživované kratšie ako 10 dní.

Riziko hemorágie

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

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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácaných komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

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

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

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

Xarelto sa neodporúča u detí vo veku 1 rok a starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Xarelto sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok s výsledkami sérového kreatinínu nad 97,5 percentilom, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

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

Xarelto 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 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je 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 krvácané poruchy,
- nekontrolovaná arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaným komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny 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 transkatétrovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Xarelta neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov tento liek poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbárna punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním rivaroxabánu. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo lumbárnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a má sa zvážiť voči naliehavosti diagnostického výkonu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u detí liečených Xareltom. V týchto prípadoch sa má liečba rivaroxabánom prerušiť a má sa zvážiť krátkodobé účinkujúce parenterálne antikoagulancium.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

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

Ak výkon nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

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

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensov-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

Xarelto granulát na perorálnu suspenziu obsahuje 1,8 mg benzoátu sodného (E 211) v každej jednotke objemu perorálnej suspenzie. Benzoát sodný môže zosilňovať žltacku (zožltnutie pokožky a očí) u novorodencov (do veku 4 týždňov). Zvýšenie bilirubínémie po jej vytesnení z albumínu môže zvýšiť novorodeneckú žltacku, ktorá môže prerásť do kernikteru (nekonjugované usadeniny bilirubínu v mozgovom tkanive).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSA/inhibítory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku 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 ovplyvnené, tak ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dospievajúce dievčatá vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nie je u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xarelto 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 3).

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

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

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u 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
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp., v hornej čati dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevencia 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 vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

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

Tabuľka 4: Frekvencia výskytu krvácania* a anémie u pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III u dospelých a pediatrických pacientov

Indikácia	Akémkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

** 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 Xarelte u dospelých a pediatrických pacientov sú zhrnuté nižšie v Tabuľke 5 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 5: Všetky hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou u dospelých pacientov v štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III u pediatrických pacientov

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartróza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

- A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.
- B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien <55 rokov
- C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterosklerotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

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

Pediatrickí pacienti

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE

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

U pediatrických pacientov sa bolesť hlavy (veľmi často, 16,7 %), horúčka (veľmi často, 11,7 %), epistaxa (veľmi často, 11,2 %), vracanie (veľmi často, 10,7 %), tachykardia (často, 1,5 %), zvýšený bilirubín (často, 1,5 %) a zvýšený konjugovaný bilirubín (menej často, 0,7 %) hlásili častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s dospelou populáciou sa menorágia pozorovala u 6,6 % (často) dospievajúcich žien po prvej menštruácii. Trombocytopénia pozorovaná zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospeléj 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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

U dospelých sa hlásili zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvávacým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment 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.

U detí nie je stanovená špecifická reverzná látka antagonizujúca farmakodynamický účinok.

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

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

Manažment 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 u dospelých polčas približne 5 až 13 hodín. Polčas u detí odhadovaný pomocou metód populačného farmakokinetického modelovania (popPK) je kratší (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty. Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, má sa zvážiť podanie špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u dospelých a detí, ktorí užívajú rivaroxabán (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním týchto látok u detí, ktoré užívajú rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov užívajúcich rivaroxabán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98) ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenty by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulancium.

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

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

Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Analýzy PT (reagencium neoplastín), aPTT, a anti-Xa (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) ukazujú značnú koreláciu s plazmatickými koncentráciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa a plazmatickými koncentráciami je lineárna s krivkou blízko k 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentráciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Keď je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami anti-faktora Xa v mcg/l (ohľadne rozsahov pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí pozri Tabuľku 8 v časti 5.2). Keď sa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí používa anti-Xa test, musí sa zväžiť dolná hranica kvantifikácie. Nestanovila sa žiadna prahová hodnota pre príhody účinnosti alebo bezpečnosti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u pediatrických pacientov

V 6 otvorených, multicentrických pediatrických štúdiách bolo zahrnutých celkom 727 detí s potvrdeným akútnym VTE, z ktorých 528 užívalo rivaroxabán. Dávkovanie upravené podľa telesnej hmotnosti u pacientov od narodenia do 18 rokov viedlo k expozícii rivaroxabánu podobnej expozícii pozorovanej

u dospelých pacientov s DVT liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne, ako sa potvrdilo v štúdií fázy III (pozri časť 5.2).

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

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

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

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

Primárny ukazovateľ účinnosti bol symptomatický rekurentný VTE. Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kompozit závažného 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 6 a Tabuľke 7 nižšie.

Rekurentný VTE sa vyskytl v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabánom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatický rekurentný VTE a závažné krvácanie) bol hlásený v skupine s rivaroxabánom u 4 z 335 pacientov a v skupine s komparátorom u 7 zo 165 pacientov. K normalizácii trombotickej záťaže 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 6: Výsledky účinnosti na konci hlavného liečebného obdobia

Príhoda	rivaroxabán N=335*	komparátor N=165*
Rekurentný VTE (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie opakovaného zobrazovania	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 %-7,6 %)

Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + asymptomatické zhoršenie + bez zmeny opakovaného zobrazovania	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 %-17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazovaní	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatický rekurentný VTE + závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 %-8,4 %)
Fatálna lebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 %-3,1 %)

* FAS = celková analýza, všetky randomizované deti

Tabuľka 7: Výsledky bezpečnosti na konci hlavného liečebného obdobia

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

* SAF= analýza bezpečnosti, všetky randomizované deti ktoré dostali aspoň 1 dávku štúdiovej liečby

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

Tromboprofylaxia u pediatrických pacientov s vrodeným ochorením srdca po Fontanovej operácii

Účinnosť a bezpečnosť rivaroxabánu na tromboprofylaxiu bola sledovaná v prospektívnej, otvorenej, 2-ramennej (rameno B s aktívnym komparátorom) štúdií (UNIVERSE) u 110 pediatrických pacientov s vrodenou chorobou srdca, ktorí podstúpili Fontanovu operáciu v priebehu 4 mesiacov pred zaradením do štúdie, kde sa rivaroxabán používal na tromboprofylaxiu počas 12 mesiacov v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou u detí vo veku 2 až 8 rokov s fyziológiou jednej komory, ktoré podstúpili Fontanovu operáciu. Pacienti dostávali buď dávky rivaroxabánu upravené podľa telesnej hmotnosti ([n=76], (expozícia zodpovedajúca dennej dávke 10 mg u dospelých) alebo kyselinu acetylsalicylovú ([n=34] približne 5 mg/kg). Dávkovanie na tromboprofylaxiu skúmané v štúdií UNIVERSE bolo teda nižšie a nemožno ho aplikovať zo schválenej pediatrickej dávky na liečbu VTE.

V štúdií UNIVERSE sa pozoroval nízky výskyt tromboembolických príhod (rameno s rivaroxabánom (1 [1,6 %]) v porovnaní s ramenom s kyselinou acetylsalicylovou (3 [8,8 %])) a počet krvácaných príhod bol podobný medzi ramenami štúdie s 5 (7,8 %) klinicky relevantnými krvácami (vrátane 1 závažného) v ramene s rivaroxabánom v porovnaní s 3 (8,8 %; bez závažného krvácania) v ramene s kyselinou acetylsalicylovou.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Štúdia bola predčasne ukončená po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná doba sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg u

pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) <50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0-3,0). Tromboembolicke udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce informácie sa zakladajú na údajoch získaných od dospelých.

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

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

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety rivaroxabánu užíli 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.

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do asi 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 ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Pre granulát na perorálnu suspenziu sa preukázala biologická rovnocennosť v porovnaní s tabletami uvedenými na trh v dávke 10 mg v stave nalačno ako aj v dávke 20 mg po príjme potravy.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Pediatrická populácia

Deti dostávali tablety alebo perorálnu suspenziu rivaroxabánu 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 vo forme tablety alebo granulátu na perorálnu suspenziu u detí ľahko absorboval. Nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi rýchlosťou absorpcie ani rozsahom absorpcie medzi tabletou a granulátom na perorálnu suspenziu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom.

Rivaroxabán perorálna suspenzia sa má užívať pri podávaní výživy alebo s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

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 pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 113 l pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú u dospelých približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie. Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein). Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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 jedincov 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 CL odhadovaná pomocou populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 0 až <18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabánu je závislá od telesnej hmotnosti a je možné ju opísať pomocou alometrickej funkcie, s priemernou hodnotou 8 l/h pre jedinca s telesnou hmotnosťou 82,8 kg. Geometrické priemerné hodnoty polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) odhadované pomocou populačného farmakokinetického modelovania sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom a boli v rozsahu od 4,2 h u dospievajúcich do približne 3 h u detí vo veku 2-12 rokov až po 1,9 a 1,6 h u detí vo veku 0,5-<2 roky a menej ako 0,5 rokov, v uvedenom poradí.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U detí s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. U dospelých vykazovali pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ A) iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U detí vo veku 1 rok a starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²) ani u detí mladších ako 1 rok s výsledkami sérového kreatinínu nad 97,5 percentilom nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, u dospelých korelovala zvýšená expozícia rivaroxabánu so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

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.

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pediatrických pacientov s akútnym 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 8.

Tabuľka 8: Súhrnná štatistika (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v ustálenom stave (mcg/l) podľa režimu dávkovania a veku

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

n.c. = nekalkulované

Hodnoty pod dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) sa nahradili 1/2 LLOQ pre účely štatistického výpočtu (LLOQ=0,5 mcg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) pomer medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými PD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra 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 reagentov 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 jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodá kyselina citrónova (E 330)

hypromelóza (2910)

manitol (E 421)

sodná soľ mikrokryštalickej celulózy a karmelózy

benzoát sodný (E 211)

sukralóza (E 955)

xantanová guma (E 415)

sladká a krémová príchuť: ochucovacie látky, maltodextrín (kukuričný), propylénglykol (E 1520) a arabská guma (E 414).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii je suspenzia stabilná po dobu 14 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nezmrazujte.

Pripravenú suspenziu uchovávajúte vo vzpriamenej polohe.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Xarelto 1 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu je zabalený v škatuľke obsahujúcej:

- Pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 4 kg:
 - 2,625 g granulátu, čo zodpovedá 51,7 mg rivaroxabánu v 1 hnedej sklenenej fľaštičke s objemom 100 ml uzatvorenej detským bezpečnostným uzáverom so závitom
 - 2 modré striekačky s objemom 1 ml s označeným odstupňovaním po 0,1 ml,
 - 1 adaptér na fľaštičky a modré striekačky,
 - 1 striekačka na vodu s objemom 50 ml s označeným odstupňovaním po 1 ml.

alebo

- Pre deti s telesnou hmotnosťou 4 kg a viac:
 - 5,25 g granulátu, čo zodpovedá 103,4 mg rivaroxabánu v 1 hnedej sklenenej fľaštičke s objemom 250 ml uzatvorenej detským bezpečnostným uzáverom so závitom,
 - 2 modré striekačky s objemom 5 ml s označeným odstupňovaním po 0,2 ml,
 - 2 modré striekačky s objemom 10 ml s označeným odstupňovaním po 0,5 ml,
 - 1 adaptér na fľaštičky a modré striekačky,
 - 1 striekačka na vodu s objemom 100 ml s označeným odstupňovaním po 2 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Suspenzia

Pred podaním sa musí granulát rozpustiť v nesýtenej vode na homogénnu suspenziu s výslednou koncentráciou 1 mg/ml.

Použitie množstvo vody je:

- 50 ml pre 100 ml fľaštičku obsahujúcu 2,625 g granulátu
- 100 ml pre 250 ml fľaštičku obsahujúcu 5,25 g granulátu

Fľašu je potrebné po rekonštitúcii pretrepávať 60 sekúnd a pred každou dávkou 10 sekúnd.

Po rekonštitúcii je liek biela až sivobiela suspenzia.

Na podanie dávky po rekonštitúcii sa dodávajú modré striekačky (1 ml, 5 ml alebo 10 ml) (pozri časť 4.2, Tabuľka 1).

Úplné informácie o príprave a podávaní perorálnej suspenzie nájdete v návode na použitie, ktorý je priložený k lieku alebo vo vzdelávacom videu, ktoré je prístupné pomocou QR kódu zobrazeného na karte pre pacienta, ktorá sa tiež dodáva s liekom.

Suspenzia sa môže podávať cez nazogastrickú alebo gastrickú výživovaciu sondu. Pred podaním Xarelta sa má potvrdiť správne umiestnenie sondy v žalúdku. 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 sa má sonda prepláchnuť vodou. Potom má okamžite nasledovať nazogastrické alebo gastrické vyživovanie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/050-051

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Balenie na úvodnú liečbu

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 15 mg filmom obalené tablety

Xarelto 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabánu (rivaroxaban).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (ako monohydrát), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

15 mg filmom obalená tableta: červené, okrúhle bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené krížom BAYER a na druhej strane „15“ a trojuholníkom.

20 mg filmom obalená tableta: hnedočervené, okrúhle bikonvexné tablety (priemer 6 mm, polomer zakrivenia 9 mm) na jednej strane označené krížom BAYER a na druhej strane „20“ a trojuholníkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hlbkej 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE

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

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

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

4-týždňové balenie Xarelta na úvodnú liečbu je určené pre pacientov, ktorí budú od 22. dňa liečby prechádzať z dávky 15 mg dvakrát denne na 20 mg jedenkrát denne.

Pre pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, u ktorých sa rozhodlo, že budú po 22. dni užívať dávku 15 mg jedenkrát denne, sú k dispozícii balenia lieku, ktoré obsahujú len 15 mg filmom obalené tablety (pozri nižšie pokyny na dávkovanie v časti "Osobitné skupiny pacientov").

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

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

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

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

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

Prestavenie z liečby Xareltom na antagonistov vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby Xareltom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že Xarelto môže prispievať ku zvýšeniu INR.

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

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na Xarelto

U pacientov súčasne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu Xareltom 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).

Prestavenie z liečby Xareltom na parenterálne antikoagulanciá

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa mala podať nasledujúca dávka Xarelta.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

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

- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov.
- Potom, ak je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne, sa má zvážiť zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne, ak vyhodnoteného rizika krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (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).

Porucha funkcie pečene

Xarelto je kontraindikované u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Balenie na úvodnú liečbu Xarelto sa nemá používať u detí vo veku 0 až 18 rokov, pretože je špecificky navrhnuté na liečbu dospelých pacientov a nie je vhodné na použitie u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Xarelto je 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 Xarelta tesne pred perorálnym podaním rozdrviť a rozmiešať vo vode alebo v jablčnom pyré. Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 15 mg alebo 20 mg má byť okamžité podané jedlo.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ak sa považuje za významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania,

nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektne varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneurizmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikoagulačnej liečby (pozri bod 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Riziko hemorágie

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

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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácajúcich komplikácií a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Interakcie s inými liekmi

Použitie Xarelta sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovo azolové antimykotiká (ako sú ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (napr. ritonavir).

Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabánu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri 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 krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácaým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny 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 transkatéetrovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Xarelta neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Xarelto poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxabán/apixaban/edoxaban/dabigatranetexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulant, 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.

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

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

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u

pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg alebo 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 vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe.

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 sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

Odporúčané dávkovanie pred a po invazívnych a chirurgických zákrokoch

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický výkon, Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg sa má vysadiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred výkonom a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak výkon nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti výkonu.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Xareltom, za predpokladu, že to klinický stav dovolí 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 Stevensov-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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

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

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

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

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

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu.

Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSA/inhibitory agregácie trombocytov

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarín

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

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu počas obdobia prestavovania liečby, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené

warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku 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 ovplyvnené, tak ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Xarelto je preto kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xarelto 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
Prevenčia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevenčia rekurencie DVT a PE	6 790	1.-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg	21 mesiacov
Liečba VTE a prevenčia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne	12 mesiacov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie 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 klopidoogrelom 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 vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu.

** Zo štúdie VOYAGER PAD.

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

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

Indikácia	Akémkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenčia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenčia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 na 100 pacientorokov	2,5 na 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 na 100 pacientorokov	1,4 na 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientorokov	0,15 na 100 pacientorokov**
	8,38 na 100 pacientorokov [#]	0,74 na 100 pacientorokov*** [#]

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

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

*** Aplikoval sa selektívny prístup zhromažďovania nežiaducich udalostí.

Zo štúdie VOYAGER PAD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Xarelte 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 štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a dvoch štúdiách fázy III u pediatrických pacientov

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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	Trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopénia			
Poruchy imunitného systému				
	Alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závrat, bolesť hlavy	Cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
Krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	Tachykardia			
Poruchy ciev				
Hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Krvácanie z nosa, hemoptýza			Eozinofilová pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	Sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľazových ciest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	Žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie	Žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Bolesť v končatinách ^A	Hemartroza	Svalová hemorágia		Syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
Krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematurie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi)				Zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie, nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	Pocit nepohody (vrátane malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
Postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneuryzmy ^C		

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

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

C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterosklerotických príhod u pacientov po 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 Xarelta spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane možných fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 Manažment 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 zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dodatočného klinického sledovania, laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, je vhodné zvážiť vyšetrenie na vylúčenie skrytého krvácania a kvantifikáciu klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny 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 prípravky (erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamíniumsulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexamovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika desmopresínu u jedincov užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentráciami (r hodnota sa rovná 0,98) ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenciá by poskytli odlišné výsledky. Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR je kalibrovaný a validovaný len pre kumaríny a nie je možné ho použiť pre žiadne iné antikoagulantum.

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 na reverziu farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastínu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u

štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9). Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky. Neodporúčajú sa však na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti -faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu pri začiatkovej 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 začiatkovú 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 udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

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

V štúdiách Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako 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 20 mg jedenkrát denne a rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg acetylsalicylovej kyseliny 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 4) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test noninferiority); pomer rizík (HR): 0,680 (0,443 až 1,042),

p=0,076 (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácavými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nominálna hodnota p, p=0,027). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia 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 % CI: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácavých príhod) ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

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

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

V štúdiu Einstein PE (pozri Tabuľku 5) 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 % CI: 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 u skupín so zámerom dĺžky liečby 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 % CI: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácavých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2 405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2 % (52/2 405)) s HR 0,493 (95 % CI: 0,308-0,789).

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

Populácia v štúdií	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0%)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácané príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

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

Vopred určená spoločná analýza výsledkov štúdií Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 6).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Populácia v štúdií	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (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 krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparín minimálne 5 dní s prekrytím, po ktorom nasledoval VKA

* $p < 0,0001$ (noninferiorita na vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

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

V štúdií Einstein Extension (pozri Tabuľku 7) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych

a sekundárných ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateli bezpečnosti (závažných krvácajúcich príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nežávažné krvácajúce príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III

Populácia v štúdiu	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	rivaroxabán^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3%)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Smrteľná PE/smŕť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácajúce príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nežávažné krvácajúce 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 8) bol rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiorný vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

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

Populácia v štúdiu	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne N=1 107	rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne N=1 127	ASA 100 mg jedenkrát denne N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatický rekurentný VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný 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 %)
Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

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

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

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

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

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

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

Pediatrická populácia

Balenie na úvodnú liečbu Xarelto je špecificky navrhnuté na liečbu dospelých pacientov a nie je vhodné na použitie u pediatrických pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80-100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke 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 asi 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 ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) siahajúcou od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29% pokles AUC a 56% pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko 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, ako rozdrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo rozsuspendované vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa

predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, 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 výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h 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 jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Rôzne váhové kategórie

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

Medzietnické rozdiely

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughový typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k 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 typom B a C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne. Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli markantnejšie. U jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v 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 väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný. U pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min sa použitie neodporúča. U pacientov s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min sa má rivaroxabán používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

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

Farmakokinetický/farmakodynamický pomer

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

Pediatrická populácia

Xarelto je špecificky navrhnuté na liečbu dospelých pacientov a nie je vhodné na použitie u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
kroskarmelóza, sodná soľ

laktóza, monohydrát
hypromelóza 2910
laurylsíran sodný
stearan horečnatý

Filmový obal:

makrogol 3350
hypromelóza 2910
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie na úvodnú liečbu na prvé 4-týždne liečby:

Rozkladací obal obsahujúci 49 filmom obalených tabliet v blistroch z PP/ALU fólie:

42 filmom obalených tabliet s 15 mg a 7 filmom obalených tabliet s 20 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 výživovacia 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 REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.