

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabanu.

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 procedúr revaskularizácie); 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.

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

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 ASA a klopidoogrelom/tiklopidínom sa skúmali len u pacientov s nedávno prekonaným ACS (pozri časť 4.1). U pacientov s CAD/PAD sa duálna antiagregačná liečba v kombinácii so Xareltom 2,5 mg dvakrát denne neskúmala (pozri časti 4.4 a 5.1).

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 antikagulancia 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 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 signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabanu. 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 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 u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto 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).

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

Rozdrvená tableta Xarelta sa môže taktiež podať gastrickou sondou po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy. Rozdrvená tableta podávaná cez gastrickú sondu má byť rozmiešaná v malom objeme vody a následne má byť podaná čistá voda (pozri časť 5.2).

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 antikoagulantami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulantami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní 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 skúmali v kombinácii s antiagreganciami, a to so samotnou ASA alebo ASA v kombinácii s klopidogrelom/tiklopidínom. Liečba v kombinácii s inými antiagreganciami, napr. prasugrelom alebo tikagrelorom sa neskúmala, a preto sa neodporúča.

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

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 rivaroxabanom pridaným k samostatnej alebo duálnej antiagregačnej liečbe, sa v klinických skúšaníach 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 rivaroxabanom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabanu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 časti 4.5 a 5.1).

Pacienti liečení Xareltom a ASA alebo Xareltom a ASA a navyše klopido­gre­lom/tiklopidínom majú dostávať súbežnú liečbu NSA, len ak prínos preváži riziko krvácania.

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako iné antitrombotiká, užívanie rivaroxabanu 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 krváca­vým 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 klopido­gre­lom alebo tiklopidínom. Pomer prínosu a rizika liečby sa má pravidelne individuálne vyhodnocovať.
- s nižšou telesnou hmotnosťou (<60 kg), ak sa podáva spolu so samotnou ASA alebo s ASA a klopido­gre­lom alebo tiklopidínom,
- pacienti s CAD so závažným symptomatickým srdcovým zlyhávaním. Údaje zo štúdie naznačujú, že takíto pacienti môžu mať menší úžitok z liečby rivaroxabanom (pozri časť 5.1).

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxaban 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 antikoagulačnú liečbu. U týchto pacientov sa liečba Xareltom neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxaban/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.

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).

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 Xarelta 2,5 mg s ASA samostatne alebo s ASA a klopidoogrelom alebo tiklopidínom.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabanu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabanu nízky (pozri časť 5.2). Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe. Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii o danom lieku.

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 Xarelta 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 adekvátna 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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabanu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabanu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanom.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabanom (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 rivaroxabanu.

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

NSAID/inhibitory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní rivaroxabanu (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 rivaroxaban 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban (20 mg) alebo z rivaroxabanu (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 rivaroxabanu, 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 rivaroxabanu.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov warfarínu počas obdobia prestavovania liečby, možno použiť meranie INR pri C_{trough} rivaroxabanu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabanu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabanom. Medzi warfarínom a rivaroxabanom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabanu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50% zníženiu priemernej AUC rivaroxabanu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabanu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabanu. 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 rivaroxaban súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibítor protónovej pumpy), klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban prestupuje placentou, je Xarelto kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabanom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxaban 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 skúšania s rivaroxabanom 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 rivaroxabanu sa hodnotila v trinástich skúšaniach fázy III zahŕňajúcich 53 103 pacientov vystavených účinku rivaroxabanu (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaní fázy III

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenencia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevencia rekurencie hlbokej 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
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenencia 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
Prevenencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabanu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxabanom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

Indikácia	Akémkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenencia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenencia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabanom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky príhody krvácania.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri liečbe Xareltom 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 pacientov v skúšaniach fázy III alebo po uvedení lieku na trh*

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				
Poruchy gastrointestinálneho traktu				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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 žľových 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
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			

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Keďže výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia, údaje zo štúdie COMPASS neboli zahrnuté do výpočtu frekvencie v tejto tabuľke.

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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach 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 angína pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po Xarelte hlásili známe sekundárne závažné krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek. 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 ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 600 mg bez krvácavých komplikácií alebo iných nežiaducich účinkov. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabanu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxaban nastane krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabanu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej 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 rivaroxaban. 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 rivaroxabanu. U jedincov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabanu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorázových 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 rivaroxabanu. V klinickej praxi nie je počas liečby rivaroxabanom potrebné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabanu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ACS

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

Obe schémy užívania rivaroxabanu, 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 rivaroxabanu dvakrát denne súbežne so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA plus klopidogrel alebo tiklopidín.

V porovnaní s placebom, Xarelto významne znížilo primárny združený koncový ukazovateľ (CV) kardiovaskulárneho úmrtia, MI alebo cievnej mozgovej príhody. Prínos sa dosiahol čoskoro, znížením CV úmrtia a MI 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 Xareltom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 6). Miera výskytu však bola vyvážená medzi Xareltom 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	
Dávka pri liečbe	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denne, N=5 114 n (%)	Placebo N=5 113 n (%)
	Hazard Ratio (HR) (95 % CI) p- hodnota^{b)}	
Kardiovaskulárna smrť, MI alebo cievna mozgová príhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p=0,020*	376 (7,4 %)
Smrť zo všetkých príčin, MI 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 (MI)	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p=0,270	229 (4,5 %)

Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^a	
Dávka pri liečbe	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denne, N=5 114 n (%) Hazard Ratio (HR) (95 % CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=5 113 n (%)
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	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denne, N=3 114 n (%) HR (95 % CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
Kardiovaskulárna smrť, MI 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 (MI)	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	Xarelto 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 %)

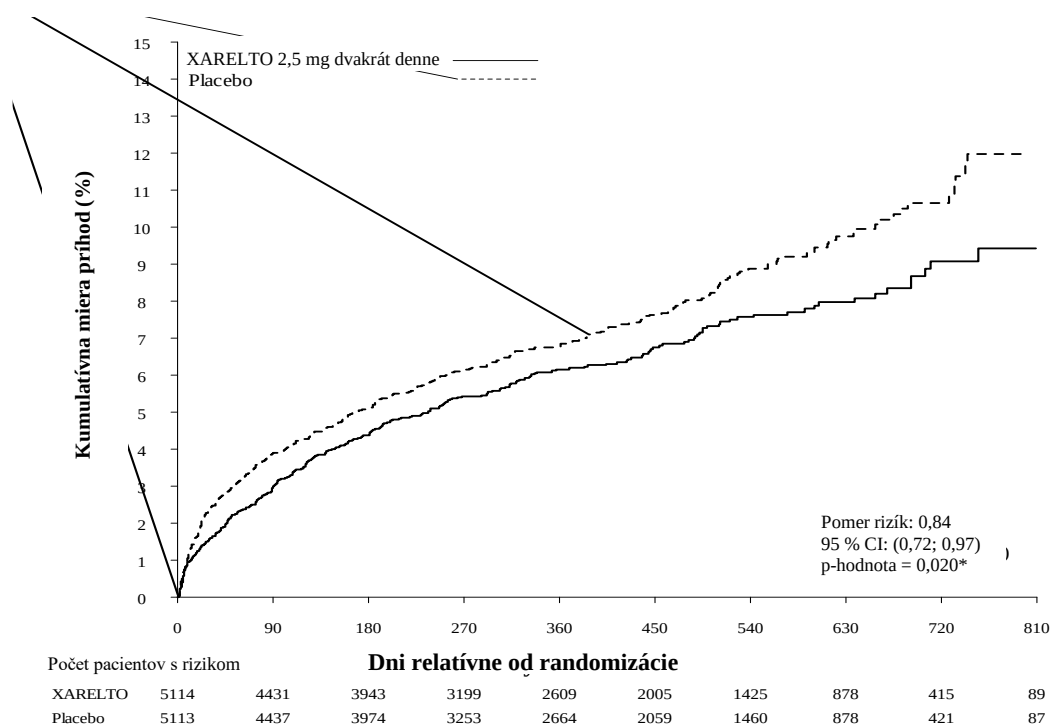
Sledovaná populácia	Pacienti s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom ^a	
Dávka pri liečbe	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denne, N=5 115 n (%) HR (95 % CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=5 125 n (%)
Non-CABG TIMI závažné krvácavé príhody	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p=<0,001*	19 (0,4 %)
Fatálne krvácavé príhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p=0,450	9 (0,2 %)
Symptomatická intrakraniálna hemorágia	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p=0,037	5 (0,1 %)
Hypotenzia vyžadujúca liečbu intravenóznymi inotropnými 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, MI alebo 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 Xarelta v prevencii kompozitu CV úmrtí, MI 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

rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denne/ASA 100 mg jedenkrát denne, rivaroxabanu 5 mg dvakrát denne alebo samotnej ASA 100 mg jedenkrát denne, a na podávanie zodpovedajúceho placeba.

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

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

Vylučovacie kritériá zahŕňali potrebu duálnej antiagregačnej liečby alebo inej antiagregačnej liečby okrem ASA, alebo perorálnej antikoagulačnej liečby a pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo 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.

Xarelto 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA 100 mg jedenkrát denne bolo superiórne voči ASA 100 mg pri znížení primárneho kompozitného ukazovateľa CV úmrtia, MI a cievnej mozgovej príhody (pozri tabuľku 7 a obrázok 2).

U pacientov liečených Xareltom 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 Xarelta 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)}					
Dávkovanie liečby	Xarelto 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, MI alebo CV 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
- CV 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; CV: kardiovaskulárne; MI: infarkt myokardu.

Tabuľka 8: Výsledky bezpečnosti zo štúdie COMPASS fázy III

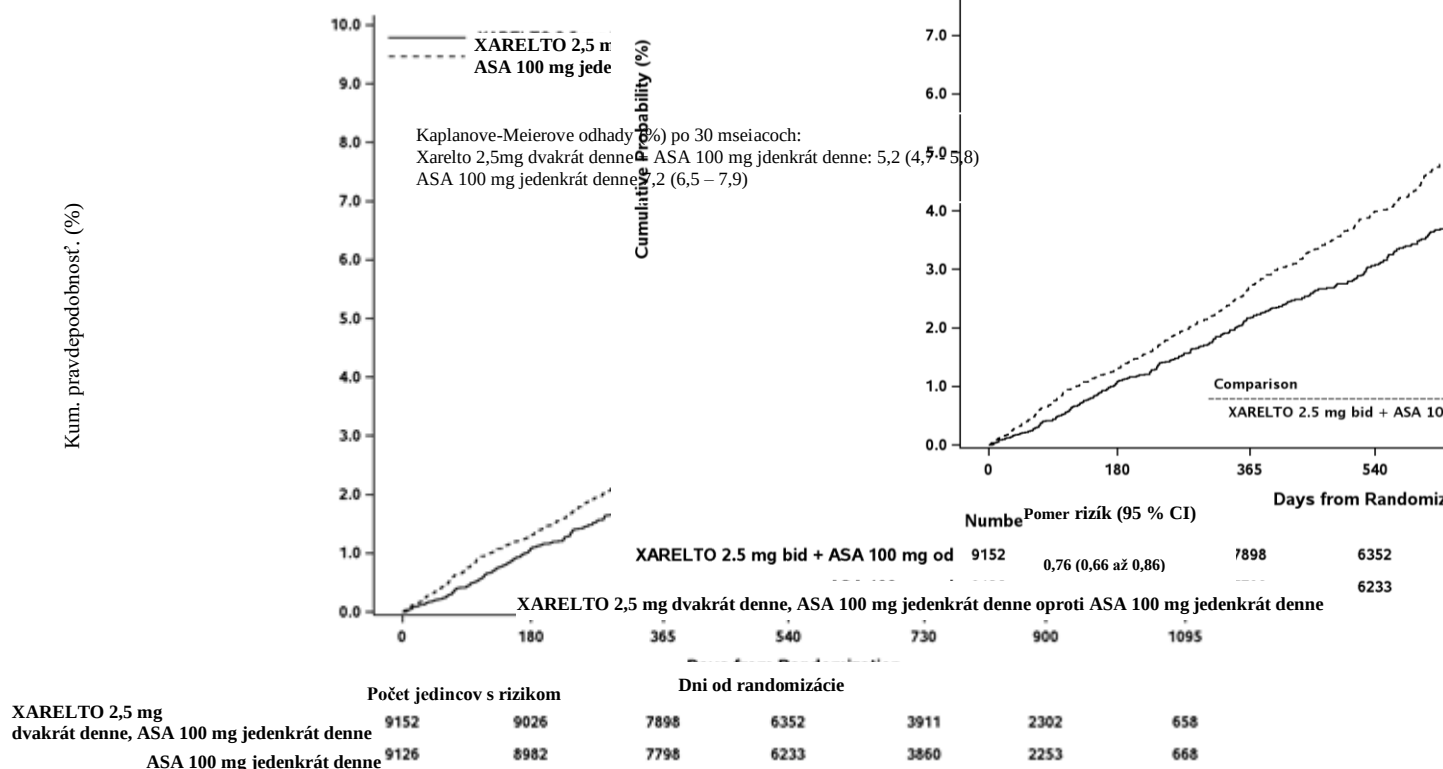
Skúmaná populácia	Pacienti s CAD/PAD ^{a)}		
Liečebná dávka	Xarelto 2,5 mg dvakrát denne s ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 152 n (kum. riziko %)	ASA 100 mg jedenkrát denne N=9 126 n (kum. riziko %)	Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota ^{b)}
Závažné krvácanie podľa upravených kritérií ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	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.

bid: dvakrát denne; 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*); od: raz denne

Obrázok 2: Čas do prvého výskytu primárneho MI, CV úmrtie) v štúdiu COMPASS



CI: interval spoľahlivosti.

CAD so srdcovým zlyháváním

Štúdia **COMMANDER HF** zahŕňala 5 022 pacientov so srdcovým zlyháváním a signifikantným ochorením koronárnych artérií (CAD) nasledovaným hospitalizáciou pre dekompenzované srdcové zlyhávanie (HF), ktorí boli náhodne zaradení do jedného z dvoch liečebných ramien: s rivaroxabanom 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) $\leq 40\%$ 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, MI (infarkt myokardu) alebo CMP (cievna mozgová príhoda) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s rivaroxabanom 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 rivaroxabanom 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 MI na 100 pacientorokov (rivaroxaban 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 rivaroxabanom 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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban 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). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabanom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabanom 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospelých v liečbe tromboembolických príhod. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto 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

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

Perorálna absorpcia rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Farmakokinetika rivaroxabanu je približne lineárna až do približne 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabanu 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 rivaroxabanu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta jeho uvolnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxaban 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 rivaroxaban uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxaban uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabanu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálne, ako podrvené 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 rivaroxabanu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tohto skúšania biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxaban je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabanu sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, afroameričanmi, hispáncami, japonskymi alebo číňanmi.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov –Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabanu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabanu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov-Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabanu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabanu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabanu, 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 rivaroxaban citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xarelto je kontraindikované 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 rivaroxabanu 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) rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 Xarelto používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov užívajúcich 2,5 mg rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . 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 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 nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaní toxicity po opakovanom podaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickej aktivity rivaroxabanu. 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. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabanu (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 prenatalnom a postnatalnom skúšaní 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
laktóza, monohydrát
hypromelóza 2910
laurylsíran sodný
stearan 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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PP/ALU fólie v škatuľkách s obsahom 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 alebo 196 filmom obalených tabliet alebo perforované blistre v škatuľkách s obsahom 10x1 alebo 100x1 alebo v multibaleníach s obsahom 100 (10 balení s obsahom 10x1) filmom obalená tableta.

Blistre z PVC/PVDC/ALU fólie v škatuľkách s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

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

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

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

11/2019

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

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rivaroxabanu.

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

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

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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Odporúčaná dávka je 10 mg rivaroxabanu, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne. Začiatočná 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 začiatčnú 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 začiatčné 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 rivaroxabanu. 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 u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto 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).

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

Rozdrvená tableta Xarelta sa môže taktiež podať gastrickou sondou po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy. Rozdrvená tableta podávaná cez gastrickú sondu má byť rozmiešaná v malom objeme vody a následne má byť podaná čistá voda (pozri časť 5.2).

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 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 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 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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaniach 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 lekárskeym 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 rivaroxabanom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabanu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 opatnosťou. 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 rivaroxabanu (pozri časť 4.5), sa má Xarelto používať s opatnosťou.

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 rivaroxabanu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Opatnosť 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 časť 4.5).

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako iné antitrombotiká, užívanie rivaroxabanu 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 protetickými chlopňami

Rivaroxaban 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 antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxaban/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.

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

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

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.

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

Predtým, ako sa po poslednom podaní rivaroxabanu odstráni epidurálny katéter, musí uplynúť najmenej 18 hodín. Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabanu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabanu 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 dovoľí a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

S rastúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabanu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabanu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanom.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabanom (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 rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban (20 mg) alebo z rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabanom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabanu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabanu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabanu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabanu. 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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban prestupuje placentou, je Xarelto kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabanom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxaban 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 skúšania s rivaroxabanom 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 rivaroxabanu sa hodnotila v trinástich skúšaniach fázy III zahŕňajúcich 53 103 pacientov vystavených účinku rivaroxabanu (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaniach fázy III

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 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
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

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabanu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxabanom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

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 venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevenčia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**

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

** V štúdií COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Xarelte 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 pacientov v skúšaní fázy III alebo po uvedení lieku na trh*

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	

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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				
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				
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

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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
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 pseudoaneurizmy ^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)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Keďže výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia, údaje zo štúdie COMPASS neboli zahrnuté do výpočtu frekvencie v tejto tabuľke.

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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaniach 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. 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 ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 600 mg bez krvácajúcich komplikácií alebo iných nežiaducich účinkov. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratrapeutických dávkach 50 mg rivaroxabanu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxaban nastane krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabanu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej 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 rivaroxaban. 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 rivaroxabanu. U jedincov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 reagenti 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 antikoagulantum. 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 klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabanu boli u dospelých zdravých osôb ($n=22$) hodnotené účinky jednorázových 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 rivaroxabanu. Počas liečby rivaroxabanom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabanu 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 rivaroxabanu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabanu 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 skúšaní vo fáze III programu RECORD.

Porovnávalo sa podanie rivaroxabanu 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 skúšaní vo fáze III (pozri Tabuľku 4) rivaroxaban 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 skúšaní bola miera symptomatického VTE (symptomatická DVT, nefatálny PE, úmrtie súvisiace s VTE) nižšia u pacientov liečených rivaroxabanom v porovnaní s pacientmi liečenými enoxaparínom. Hlavný koncový ukazovateľ bezpečnosti, rozsiahle krvácanie, vykazoval porovnateľný výskyt u pacientov liečených 10 mg rivaroxabanu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populácia v skúšaní	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	Rivaroxaban 10 mg jedenkrát denne 35±4 dni	Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 35±4 dni	p	Rivaroxaban 10 mg jedenkrát denne 35±4 dni	Enoxaparín 40 mg jedenkrát denne 12±2 dni	p	Rivaroxaban 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 skúšaníach ohľadom zníženia celkového počtu VTE, závažných VTE a symptomatických VTE s 10 mg rivaroxabanu jedenkrát denne v porovnaní so 40 mg enoxaparínu jedenkrát denne.

Okrem fázy III programu RECORD sa po uvedení lieku na trh uskutočnilo aj otvorené neintervenčné klinické skúšanie (XAMOS) u 17 413 pacientov, ktorí podstúpili veľký ortopedický chirurgický výkon na bedrovom alebo kolennom kĺbe, na porovnanie rivaroxabanu s inou farmakologickou trombopropylaxiou (štandardnou liečbou) v reálnej praxi. Symptomatický VTE sa vyskytol u 57 pacientov (0,6 %) v skupine s rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 pívotného randomizovaného klinického skúšania.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program Xarelta bol navrhnutý na preukázanie účinnosti Xarelta pri začiatocnej a pokračujúcej liečbe akútnej DVT a PE a prevencii rekurencie.

Celkovo sa skúmalo viac ako 12 800 pacientov v štyroch randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaníach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaníach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní 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 skúšania vyradení). Dĺžka liečby bola 3, 6 alebo 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim.

Na začiatocnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V skúšaní 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V oboch skúšaníach 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 skúšaní 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. Xarelto 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaníach 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 skúšaní 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 skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Xarelto 20 mg jedenkrát denne a Xarelto 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 skúšaní Einstein (pozri Tabuľku 5) rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabane v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nežávažných 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 skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácané príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácané príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 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 skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 6) rivaroxaban 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 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 podľa centier bol HR pri rivaroxabane v porovnaní s warfarínom 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nežávažných krvácajúcich príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabanom (10,3 % (249/2412)) ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácajúce príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabanom (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 skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nežávažné krvácajúce príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácajúce príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 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)

Vykonal sa vopred určená spoločná analýza výsledkov skúšaní 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 skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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 krvácajúce príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácajúce príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 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 krvácavé príhody) súhrnnej analýzy sa hlásil s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614 - 0,967), nominálna hodnota p=0,0244).

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

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

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávky a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 9) bolo Xarelto 20 mg aj 10 mg superiórne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bol u pacientov liečených Xareltom 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 skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	Xarelto 20 mg OD N=1 107	Xarelto 10 mg OD N=1 127	ASA 100 mg OD N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
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, 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) Xarelto 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

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

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (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 rivaroxabanu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabanom 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 rivaroxaban 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.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxaban 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). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabanom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabanom 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospievajúcich na liečbu tromboembolických príhod. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní 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

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

Perorálna absorpcia rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Farmakokinetika rivaroxabanu je približne lineárna až po asi 15 mg jedenkrát denne. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu závisí od miesta jeho uvolnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxaban 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 rivaroxaban uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxaban uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabanu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálne, ako podrvené 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 rivaroxabanu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu 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. Rivaroxaban 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* rivaroxaban je substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxaban je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabanu sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, afroameričanmi, hispáncami, japonskymi alebo číňanmi.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov –Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabanu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabanu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným Childov–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabanu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabanu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabanu, 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 rivaroxaban citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xarelto je kontraindikované 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 rivaroxabanu 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) rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 Xarelto používať opatrne (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Pre 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 v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov. U pacientov bola východisková hodnota faktoru 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 nie je stanovená.

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 rivaroxabanu. 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. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabanu (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
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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PP/hliníková fólia v škatuľkách po 5, 10, 14, 28, 30 alebo 98 filmom obalených tablet alebo blistre s perforáciou, umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuľkách po 10x1, 100x1 alebo v multibaleníach obsahujúcich 100 (10 balení po 10 x 1) filmom obalených tablet.

Blistre PVC/PVDC/hliníková fólia v škatuľkách po 5, 10 alebo 30 filmom obalených tablet alebo blistre s perforáciou, umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuľkách po 10 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalená tableta.

HDPE fľaše s PP uzáverom so závitom obsahujúce 100 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

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

10/2019

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

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 15 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

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

Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

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

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 zväziť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zväziť 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 zväziť 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.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

U pacientov, ktorí užívajú liek na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie sa má liečba VKA ukončiť a liečba Xareltom sa má začať keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) $\leq 3,0$.

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 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).

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 antikoagulancie

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 rivaroxabanu. 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 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 vyhodnotenú 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).

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 u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto neodporúča používať u detí do 18 rokov.

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 (perkutánna koronárna intervencia) 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.).

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

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

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 Xarelta sa môže taktiež podať gastrickou sondou po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy. Rozdrvená tableta podávaná cez gastrickú sondu má byť rozmiešaná v malom objeme vody a následne má byť podaná čistá voda. Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite enterálne podaná strava (pozri časť 5.2).

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. nefracionovaným 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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach 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 rivaroxabanom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabanu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané krvácané poruchy,
- nekontrolovaná ťažká 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,
- bronchiectázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxaban 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 antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je rivaroxaban/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.

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

K dispozícii sú klinické údaje z intervenčného skúšania, ktorého 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 tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg rivaroxabanu. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabanu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabanu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabanu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabanu 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 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).

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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabanu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabanu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanom.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabanom (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 rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban (20 mg) alebo z rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabanom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Súbežné použitie rivaroxabanu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabanu. 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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban prestupuje placentou, je Xarelto kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabanom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxaban 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 skúšania s rivaroxabanom 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 rivaroxabanu sa hodnotila v trinástich skúšaniach fázy III zahŕňajúcich 53 103 pacientov vystavených účinku rivaroxabanu (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaniach fázy III

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 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
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenia aterosklerotických príhod u pacientov po prekonaní akútnom koronárnom syndróme (ACS)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp., v hornej časti dávkovacieho rozmedzia ASA alebo ASA	31 mesiacov

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
		spolu s klopidoogrelom alebo tiklopidínom	
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabanu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxabanom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

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 prevenčia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Xarelte 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 pacientov v skúšaní fázy III alebo po uvedení lieku na trh*

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				
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 žlčových 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	Hemartroza	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
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 pseudoaneurizmy ^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)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Keďže výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia, údaje zo štúdie COMPASS neboli zahrnuté do výpočtu frekvencie v tejto tabuľke.

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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaních 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. 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 ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 600 mg bez krvácavých komplikácií alebo iných nežiaducich účinkov. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabanu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

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

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxaban nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabanu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej 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 rivaroxaban. 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 rivaroxabanu. U jedincov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 reagensy 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 rivaroxaban 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 rivaroxabanu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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 klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabanu boli u dospelých zdravých osôb ($n=22$) hodnotené účinky jednorázových 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 rivaroxabanu. Počas liečby rivaroxabanom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabanu sa môžu merať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

V pilotnom dvojito-zaslepenom skúšaní ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu Xareltom 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 vykazovalo Xarelto 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabane (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 rivaroxabanu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0-3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ($P = 0,74$ na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredu, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabanu 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 skúšaní	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	Xarelto 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 skúšaní	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení ^a		
Dávka pri liečbe	Xarelto 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 klinického skúšania fázy III ROCKET AF bolo uskutočnené prospektívne, jednoramenné, postregistračné, neintervenčné, otvorené kohortové klinické skúšanie (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 785 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V skúšaní Xantus bolo priemerné CHADS₂ a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickom skúšaní 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.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení naplánovaných na kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnilo prospektívne, randomizované, otvorené, multicentrické, exploratívne skúšanie (X-VERT) so zaslepeným hodnotením

koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxaban 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 (MI) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov na rivaroxabane (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 rivaroxabane (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). Toto exploratívne skúšanie preukázalo porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabanom a VKA v prípade kardioverzie.

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

Randomizované, otvorené multicentrické klinické skúšanie (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnilo 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 rivaroxabanom 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 klinického skúšania 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 Xarelta bol navrhnutý na preukázanie účinnosti Xarelta 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 skúšaniach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a naviac sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaniach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní 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 skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V oboch skúšaníach 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 skúšaní 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.

Xarelto 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaníach 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 skúšaní 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 skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Xarelto 20 mg jedenkrát denne a Xarelto 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 skúšaní Einstein (pozri Tabuľku 6) rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^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

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	Enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
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) Rivaroxaban 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 skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxaban 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 rivaroxabane 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom (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 skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou plúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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 %)

c) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

d) 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 skúšania 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 skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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 nezávažné krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

c) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

d) 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 skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxaban superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácaných príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

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

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Závažné krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

b) Rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 10) bolo Xarelto 20 mg aj 10 mg superiorne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bol u pacientov liečených Xareltom 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 skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	Xarelto 20 mg OD N=1 107	Xarelto 10 mg OD N=1 127	ASA 100 mg OD N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
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/smŕť, 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 krvácavé príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné 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) Xarelto 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

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

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (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 rivaroxabanu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabanom 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 rivaroxaban 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.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxaban 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). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabanom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabanom 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto v jednej alebo viacerých podskupinách detí a dospelých s venóznym tromboembolizmom. Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých na prevenciu venózneho tromboembolizmu (pre informáciu o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety Xarelta 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. Xarelto 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu 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 Xarelta preukázala farmakokinetika závislá od dávky. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabanu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

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

Absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta jeho uvolnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxaban 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 rivaroxaban uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxaban uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabanu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálne, ako podrvené 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 rivaroxabanu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxaban je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabanu), 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 rivaroxabanu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabanu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabanu, 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 rivaroxaban citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xarelto je kontraindikované 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 rivaroxabanu 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) rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 Xarelto používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensí na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastín, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickej aktivity rivaroxabanu. 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. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabanu (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 prenatalnom a postnatalnom skúšaní 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 (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PP/hliníková fólia v škatulkách po 10, 14, 28, 42 alebo 98 filmom obalených tabliet alebo blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky, balené v škatulkách po 10x1, 100x1 alebo v multibaleníach s obsahom 100 (10 balení po 10x1) filmom obalená tableta.

Blistre z PVC/PVDC/ALU fólie v škatulkách s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaštičky s PP skrutkovacím uzáverom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

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

10/2019

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

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xarelto 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

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

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení 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 hlbokaj 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

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

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

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.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na Xarelto

U pacientov, ktorí užívajú liek na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie sa má liečba VKA ukončiť a liečba Xareltom sa má začať keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) $\leq 3,0$.

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 rivaroxabanu. 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 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).

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 u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto neodporúča používať u detí do 18 rokov.

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 (perkutánna koronárna intervencia) 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.).

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

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

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť 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 Xarelta sa môže taktiež podať gastrickou sondou po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy. Rozdrvená tableta podávaná cez gastrickú sondu má byť rozmiešaná v malom objeme vody a následne má byť podaná čistá voda (pozri časť 5.2). Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite enterálne podaná strava (pozri časť 5.2).

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 aneurysmu alebo závažné intraspinálne 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 prestavovaní 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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaniach 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 rivaroxabanom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabanu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (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, itakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabanu 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 rivaroxabanu sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

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

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxaban 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 rivaroxaban/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 intervenčného skúšania, ktorého 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 časť 4.2 a 5.1). U týchto pacientov s predchádzajúcou cievnu mozgovou príhodou/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 20 mg rivaroxabanu. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabanu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabanu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabanu uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabanu sa má oddialiť o 24 hodín.

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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabanu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabanu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanom.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabanom (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 rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban (20 mg) alebo z rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabanom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

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

Súbežné použitie rivaroxabanu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabanu. 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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban prestupuje placentou, je Xarelto kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabanom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nie je u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxaban 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 skúšania s rivaroxabanom 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 Oplyvnenie 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 rivaroxabanu sa hodnotila v trinástich skúšaniach fázy III zahŕňajúcich 53 103 pacientov vystavených účinku rivaroxabanu (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaniach fázy III

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 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
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

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabanu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxaban 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 anémia u pacientov liečených rivaroxabanom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

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 prevenčia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenčia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenčia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabanom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky krvácavé príhody.

** V štúdií COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Xarelte 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 pacientov v skúšaniach fázy III alebo po uvedení lieku na trh*

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				
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 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
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				
Poprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		Cievne pseudoaneurizmy ^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)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Keďže výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia, údaje zo štúdie COMPASS neboli zahrnuté do výpočtu frekvencie v tejto tabuľke.

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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach 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. 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 ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 600 mg bez krvácavých komplikácií alebo iných nežiaducich účinkov. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratrapeutických dávkach 50 mg rivaroxabanu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonistujúca farmakodynamický účinok rivaroxabanu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanetu alfa).

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

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxaban nastane krvácavá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabanu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxaban 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 antagonistuje farmakodynamický účinok rivaroxabanu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej 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 rivaroxaban. 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 rivaroxabanu. U jedincov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 reagensy 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 rivaroxaban 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 rivaroxabanu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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 klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabanu boli u dospelých zdravých osôb ($n=22$) hodnotené účinky jednorázových 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 rivaroxabanu.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

V pilotnom dvojito-zaslepenom skúšaní ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu Xareltom 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 vykazovalo Xarelto 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabane (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 rivaroxabanu sa neodlišoval v rámci úrovne stredového TTR (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0-3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ($P = 0,74$ na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa stredu, miera pomeru rizika (HR) u rivaroxabanu 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 skúšaní	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávka pri liečbe	Xarelto 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
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 skúšaní	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení ^a		
Dávka pri liečbe	Xarelto 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 klinického skúšania fázy III ROCKET AF bolo uskutočnené prospektívne, jednoramenné, postregistračné, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 785 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V skúšaní Xantus bolo priemerné CHADS₂ a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickom skúšaní 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.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení naplánovaných na kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnilo prospektívne,

randomizované, otvorené, multicentrické, exploratívne skúšanie (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxaban 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 (MI) a úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov na rivaroxabane (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 rivaroxabane (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). Toto exploratívne skúšanie preukázalo porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabanom a VKA v prípade kardioverzie.

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

Randomizované, otvorené multicentrické klinické skúšanie (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnilo 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 rivaroxabanom 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu dvakrát denne pridanú k DAPT (duálna antiagregačná liečba, t.j. klopido-grel 75 mg [alebo alternatívny inhibítor P2Y₁₂] spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej [ASA]) po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo 15 mg rivaroxabanu (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 cievej 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 rivaroxabanu 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 klinického skúšania 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 Xarelta bol navrhnutý na preukázanie účinnosti Xarelta 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 skúšaniach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaniach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní 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 skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V oboch skúšaní 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 skúšaní 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. Xarelto 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaní 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 skúšaní 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 skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Xarelto 20 mg jedenkrát denne a Xarelto 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 skúšaní Einstein (pozri Tabuľku 6) rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^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

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	Enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
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) Rivaroxaban 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 určenom HR 2,0); HR: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (superiorita)

V skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxaban 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 a výskytom rekurentnej VTE ($p=0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centier, miera rizík pri rivaroxabane 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom (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 skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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) Rivaroxaban 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 skúšania 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 skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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 krvácané príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácané príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) Rivaroxaban 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 krvácané príhody) sa v súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95 % CI: 0,614-0,967), nominálna p hodnota $p=0,0244$).

V skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxaban 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 rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nežávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

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

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^a 6 alebo 12 mesiacov N=602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N=594
Závažné krvácané príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nežávažné krvácané príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 10) bolo Xarelto 20 mg aj 10 mg superiorne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bol u pacientov liečených Xareltom 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 skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	Xarelto 20 mg OD N=1 107	Xarelto 10 mg OD N=1 127	ASA 100 mg OD N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
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/smŕť, 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 nežávažné 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) Xarelto 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

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

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené kohortové klinické skúšanie (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 rivaroxabanu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabanom 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 rivaroxaban 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.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxaban 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). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabanom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabanom 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto v jednej alebo viacerých podskupinách detí a dospelujúcich s venóznym tromboembolizmom. Európska lieková agentúra sa udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelujúcich na prevenciu venózneho tromboembolizmu (pre informáciu o použití u detí a dospelujúcich, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Perorálna absorpcia rivaroxabanu 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} rivaroxabanu.

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety Xarelta 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. Xarelto 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu 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 Xarelta preukázala farmakokinetika závislá od dávky. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabanu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

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

Absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta jeho uvolnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxaban 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 rivaroxaban uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxaban uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabanu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálne, ako podrvené 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 rivaroxabanu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxaban je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabanu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childový–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabanu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabanu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabanu, 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 rivaroxaban citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xarelto je kontraindikované 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 rivaroxabanu 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) rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 Xarelto používať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . 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 zhodné s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickej aktivity rivaroxabanu. 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 samic. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabanu (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 prenatalnom a postnatalnom skúšaní 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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PP/hliníková fólia v škatuľkách po 10, 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet alebo blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuľkách po 10 x 1, 100 x 1 alebo v multibaleníach s obsahom 100 (10 balení po 10x1) filmom obalených tabliet.

Blistre z PVC/PVDC/ALU fólie v škatuľkách s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaštičky s PP skrutkovacím uzáverom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

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

10/2019

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

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 rivaroxabanu.

Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

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 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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 rivaroxabanu. 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 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).

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 u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa Xarelto neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Spôsob podávania

Xarelto je na perorálne použitie.

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

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 Xarelta sa môže taktiež podať gastrickou sondou po ubezpečení sa o správnom umiestnení sondy. Rozdrvená tableta podávaná cez gastrickú sondu má byť rozmiešaná v malom objeme vody a následne má byť podaná čistá voda. Po podaní rozdrvených tabliet Xarelta 15 mg alebo 20 mg má byť okamžite enterálne podaná strava (pozri časť 5.2).

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 (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulantami (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 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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúškaniach 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 rivaroxabanom nevyžaduje rutinné sledovanie expozície, hladiny rivaroxabanu možno merať kalibrovanými kvantitatívnymi testami na prítomnosť anti-faktora Xa, čo môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kedy informácia o expozícii rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 protetickými chlopňami

Rivaroxaban sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérový 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 rivaroxaban/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 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 rivaroxabanu.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabanu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabanu 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 rivaroxabanu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabanu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabanu uplynúť najmenej 6 hodín.

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabanu 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 adekvátne 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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabanu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabanu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabanu 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, 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 rivaroxabanu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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} rivaroxabanu. 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanom.

Antikoagulancia

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabanom (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 rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom 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 rivaroxaban (20 mg) alebo z rivaroxabanu (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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu.

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

Medzi warfarínom a rivaroxabanom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabanu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabanu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabanu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabanu. 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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu (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 rivaroxaban prestupuje placentou, je Xarelto kontraindikované počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabanom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Xarelta nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxaban 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 skúšania s rivaroxabanom 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 rivaroxabanu sa hodnotila v trinástich skúšaniach fázy III zahŕňajúcich 53 103 pacientov vystavených účinku rivaroxabanu (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaní fázy III

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenencia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní
Liečba a prevenencia 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
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevenencia 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
Prevenencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabanu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxabanom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevenencia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov
Prevenencia VTE u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1 % pacientov
Liečba a prevenencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenencia arterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabanom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky krvácavé príhody.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených pri Xarelte 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 pacientov v skúšaniach fázy III alebo po uvedení lieku na trh*

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				

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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 žlčových 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-Johnsonoc 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 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
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		

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
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 pseudoaneurizmy ^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)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí. Keďže výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia, údaje zo štúdie COMPASS neboli zahrnuté do výpočtu frekvencie v tejto tabuľke.

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 rivaroxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach 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. 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 ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 600 mg bez krvácavých komplikácií alebo iných nežiaducich účinkov. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabanu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabanu (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre andexanet alfa). V prípade predávkovania rivaroxabanom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxaban nastane krvácajúca komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabanu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej 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 rivaroxaban. 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 rivaroxabanu. U jedincov užívajúcich rivaroxaban 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 rivaroxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxabanu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabanu 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 rivaroxaban 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 klinickom farmakologickom skúšaní na reverziu farmakodynamiky rivaroxabanu boli u dospelých zdravých osôb (n=22) hodnotené účinky jednorázových 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 rivaroxabanu. Počas liečby rivaroxabanom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabanu 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 Xarelta bol navrhnutý na preukázanie účinnosti Xarelta 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 skúšaniach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a naviac sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza výsledkov Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaniach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní 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 skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania 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 rivaroxabanu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabanu jedenkrát denne.

V oboch skúšaniach 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 skúšaní 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.

Xarelto 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaniach 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 skúšaní 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 skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Xarelto 20 mg jedenkrát denne a Xarelto 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 skúšaní Einstein (pozri Tabuľku 4) rivaroxaban 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 krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	Xarelto ^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/smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácané príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácané príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 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 skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 5) rivaroxaban 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 s výskytom rekurentnej VTE (p=0,082 pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa podľa centier, HR pri rivaroxabane v porovnaní s warfarínom bol 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaných príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabanom (10,3 % (249/2412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabanom (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 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III

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

e) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

f) 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 skúšaní 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 skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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%)

Populácia v skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 150	Enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=4 131
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 %)

e) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

f) 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 skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 7) bol rivaroxaban superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácaných príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácané príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

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

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávka a dĺžka liečby	Xarelto ^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 %)

c) Rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne

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

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 8) bolo Xarelto 20 mg aj 10 mg superiórne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácané príhody) bol u pacientov liečených Xareltom 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 skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	Xarelto 20 mg OD N=1 107	Xarelto 10 mg OD N=1 127	ASA 100 mg OD N=1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189 - 362] dní	353 [190 - 362] dní	350 [186 - 362] dní
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, 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) Xarelto 20 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superiority) Xarelto 10 mg OD vs ASA 100 mg OD; HR=0,26 (0,14-0,47)

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

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

Okrem klinického skúšania fázy III EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazateľov zahŕňajúcich rekurentný VTE, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s DVT za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabanu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného VTE a mortality zo všetkých príčin bol v skupine s rivaroxabanom 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 rivaroxaban 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.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxaban 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). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabanom. Priemerná dĺžka klinického skúšania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabanom 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 rivaroxabanom (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 rivaroxabanom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad povinnosti predložiť výsledky skúšaní pre Xarelto v jednej alebo viacerých podskupinách detí a dospievajúcich s venóznym tromboembolizmom. Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní 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

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

Perorálna absorpcia rivaroxabanu 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} rivaroxabanu.

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety Xarelta 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. Xarelto 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu 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 Xarelta preukázala farmakokinetika závislá od dávky. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabanu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

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

Absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta jeho uvolnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxaban 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 rivaroxaban uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxaban uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabanu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálne, ako podrvené 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 rivaroxabanu v závislosti od dávky, sa pravdepodobne výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabanu.

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 rivaroxabanu 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.

Rivaroxaban 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 rivaroxaban substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxaban je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabanu sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, afroameričanmi, hispáncami, japonskymi alebo číňanmi.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov–Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabanu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabanu), takmer porovnateľné s ich spárovanou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovaným ako Childov–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabanu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabanu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabanu, 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 rivaroxaban citlivejší, čo viedlo

k výraznejšiemu pomeru PK/PD medzi koncentráciou a PT.

Xarelto je kontraindikované 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 rivaroxabanu 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) rivaroxabanu 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 rivaroxabanu 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 Xarelto používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxaban 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 rivaroxabanu 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 rivaroxabanu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagensí na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastín, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD vo fáze II a III boli zhodné s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaní toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickej aktivity rivaroxabanu. 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 samic. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabanu (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 prenatalnom a postnatalnom skúšaní 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

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:

Blistre PP/hliníková fólia v rozkladacom obale obsahujúce 49 filmom obalených tabliet:

42 filmom obalených tabliet Xarelta 15 mg a 7 filmom obalených tabliet Xarelta 20 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/472/040

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. september 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2019

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