

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mibrex 15 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy odpovídající 163 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílý až téměř bílý prášek naplněný v tobolce velikosti „1“ (o délce přibližně 19 mm) se světle hnědou neprůhlednou čepičkou a tělem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka.

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence opakované hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých. (Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií viz bod 4.4.)

*Pediatrická populace*

Léčba žilní tromboembolie (ŽTE) a prevence recidivy ŽTE u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg po nejméně 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých*

Doporučená dávka je 20 mg jednou denně, což je také doporučená maximální dávka.

V léčbě přípravkem Mibrex by se mělo pokračovat dlouhodobě za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převažuje nad rizikem krvácení (viz bod 4.4).

Při vynechání dávky by měl pacient užít Mibrex okamžitě a následující den pokračovat v doporučeném užívání jednou denně. Dávka by během téhož dne neměla být zdvojnásobena ve snaze nahradit vynechanou dávku.

#### *Léčba hluboké žilní trombozy, léčba plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombozy a plicní embolie u dospělých*

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní hluboké žilní trombozy nebo plicní embolie je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a následně 20 mg jednou denně pro pokračující léčbu a prevenci recidivující hluboké žilní trombozy a plicní embolie.

U pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo PE vyvolanou závažnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo úrazem) je třeba zvážit krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce). Delší trvání léčby je třeba zvážit u pacientů s vyprovokovanou hlubokou žilní trombózou nebo PE, která nesouvisí se závažnými přechodnými rizikovými faktory, s nevyprovokovanou hlubokou žilní trombózou nebo PE nebo s recidivující hlubokou žilní trombózou nebo PE v anamnéze.

Pokud je indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombozy a PE (po ukončení nejméně 6 měsíců trvající léčby hluboké žilní trombozy nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy HŽT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami, nebo u nichž došlo k recidivě HŽT nebo PE při prodloužené prevenci s přípravkem Mibrex 10 mg jednou denně, by měla být zvážena dávka Mibrex 20 mg jednou denně.

Délka léčby a výběr dávky by měly být individuálně přizpůsobeny po pečlivém posouzení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	<b>Časové období</b>	<b>Plán dávkování</b>	<b>Celková denní dávka</b>
Léčba a prevence recidivující hluboké žilní trombozy a PE	1.–21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Od 22. dne	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombozy a PE	Po ukončení nejméně 6měsíční léčby hluboké žilní trombozy nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby 15 mg dvakrát denně (1.–21. den), měl by pacient užít Mibrex okamžitě, aby byl zajištěn příjem 30 mg přípravku Mibrex denně. V tomto případě lze užít dvě 15mg tobolky najednou. Následující den by měl pacient pokračovat v pravidelném doporučeném užívání 15 mg dvakrát denně.

Při vynechání dávky během fáze léčby jednou denně, by měl pacient užít Mibrex okamžitě a následující den pokračovat v doporučeném užívání jednou denně. Dávka by během téhož dne neměla být zdvojnásobena ve snaze nahradit vynechanou dávku.

#### *Léčba žilní tromboembolie a prevence recidivy žilní tromboembolie u dětí a dospívajících*

Léčba přípravkem Mibrex u dětí a dospívajících mladších 18 let by měla být zahájena po nejméně 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

Dávka pro děti a dospívající se vypočítává na základě tělesné hmotnosti.

- Tělesná hmotnost 30 až 50 kg:  
doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- Tělesná hmotnost 50 kg a více:

- doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující rivaroxaban ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Tělesná hmotnost dítěte by měla být sledována a příslušná dávka pravidelně kontrolována. Tímto způsobem je možné zajistit zachování terapeutické dávky. Úprava dávky by měla být prováděna pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

U dětí a dospívajících by léčba měla pokračovat nejméně 3 měsíce. Je-li to klinicky nezbytné, lze léčbu prodloužit až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Poměr přínosu a rizika pokračování v léčbě po 3 měsících by měl být posuzován individuálně s ohledem na riziko recidivy trombózy a potenciální riziko krvácení.

Při vynechání dávky by měl pacient vynechanou dávku užít co nejdříve, ale pouze ve stejný den. Pokud to není možné, pacient by měl dávku vynechat a pokračovat v další dávce tak, jak je předepsáno. Pacient by neměl užívat dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

#### *Přechod z antagonistů vitamínu K (AVK) na Mibrex*

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie:  
Léčba s použitím antagonistů vitamínu K by měla být ukončena a léčba přípravkem Mibrex by měla být zahájena, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR)  $\leq 3,0$ .
- Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba žilní tromboembolie a prevence recidivy u dětských pacientů:  
Léčba s použitím antagonistů vitamínu K by měla být ukončena a léčba přípravkem Mibrex by měla být zahájena, jakmile je INR  $\leq 2,5$ .

Při převádění pacientů z antagonistů vitamínu K na Mibrex budou hodnoty INR po podání přípravku Mibrex falešně zvýšené. INR není platný pro měření antikoagulační aktivity přípravku Mibrex, a proto by se neměl používat (viz bod 4.5).

#### *Přechod z Mibrex na antagonisty vitamínu K (AVK)*

Při přechodu z přípravku Mibrex na AVK existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během přechodu na alternativní antikoagulant je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci. Je třeba uvést, že Mibrex může přispívat ke zvýšené úrovni INR.

U pacientů, kteří přecházejí z Mibrex na AVK, by měl být AVK podáván současně, dokud INR nedosáhne hodnoty  $\geq 2,0$ . Během prvních dvou dnů přechodu by mělo být použito standardní počáteční dávkování AVK, po kterém by mělo následovat dávkování AVK podle vyšetření INR. Pokud pacienti užívají jak Mibrex, tak AVK, neměl by být INR testován dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku Mibrex. Po vysazení přípravku Mibrex lze vyšetření INR spolehlivě provést nejméně 24 hodin po podání poslední dávky (viz body 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti:*

Děti, které přecházejí z přípravku Mibrex na AVK, musí pokračovat v podávání Mibrex ještě 48 hodin po první dávce AVK. Po 2 dnech souběžného podávání je třeba před další plánovanou dávkou přípravku Mibrex zjistit INR. V současném podávání přípravku Mibrex a AVK se doporučuje pokračovat, dokud není INR  $\geq 2,0$ . Po vysazení Mibrex lze vyšetření INR spolehlivě provést 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

#### *Přechod z parenterálních antikoagulancií na Mibrex*

U dospělých a dětských pacientů, kteří v současné době dostávají parenterální antikoagulancia, vysadte parenterální antikoagulancia a začněte podávat Mibrex 0 až 2 hodiny před tím, než mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů), nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

#### *Přechod z Mibrex na parenterální antikoagulancia*

Vysaďte Mibrex a první dávku parenterálního antikoagulantia podejte v době, kdy by měla být podána další dávka Mibrex.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Dospělí:

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) naznačují, že plazmatické koncentrace rivaroxabanu jsou významně zvýšené. Proto je třeba Mibrex u těchto pacientů používat opatrně. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin platí následující doporučené dávkování:

- K prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- K léčbě hluboké žilní trombózy, léčbě PE a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a PE: pacienti by měli být léčeni 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Pokud je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud riziko krvácení vyhodnocené u pacienta převažuje nad rizikem recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Doporučení pro užívání dávky 15 mg vychází z farmakokinetického modelování a nebylo v těchto klinických podmínkách zkoumáno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutná žádná úprava dávky oproti doporučené dávce.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

- Děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): na základě údajů u dospělých a omezených údajů u dětských pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).
- Děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Rivaroxaban se nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Mibrex je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child-Pugh klasifikace (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### *Starší pacienti*

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Tělesná hmotnost*

U dospělých se dávka neupravuje (viz bod 5.2).

U dětských pacientů se dávka určuje na základě tělesné hmotnosti.

#### *Pohlaví*

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

U pacientů, kteří mohou vyžadovat kardioverzi, je možné začít podávat Mibrex nebo pokračovat v podávání tohoto přípravku. Při kardioverzi na základě transezofageálního echokardiogramu (TEE) u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni antikoagulancii, by měla být léčba přípravkem Mibrex zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna adekvátní antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). U všech pacientů by mělo být před kardioverzí potvrzeno, že pacient užil Mibrex tak, jak je předepsáno. Při rozhodování o zahájení a délce léčby by měla být zohledněna stanovená doporučení pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

#### *Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu*

Jsou omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg Mibrex jednou denně (nebo 10 mg Mibrex jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30–49 ml/min]) jako doplňku k inhibitoru P2Y12 po dobu maximálně 12 měsíců u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří vyžadují perorální antikoagulaci a podstupují PCI se zavedením stentu (viz body 4.4 a 5.1).

#### *Pediatrickí pacienti*

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u dětí ve věku 0 až < 18 let nebyla při indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let při jiných indikacích, než je léčba žilní tromboembolie a prevence recidivy žilní tromboembolie.

#### Způsob podání

##### *Dospělí*

Mibrex je určen k perorálnímu podání.  
Tobolky se užívají s jídlem (viz bod 5.2).

##### *Vysypání obsahu tobolek*

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, lze obsah tobolky Mibrex bezprostředně před použitím smíchat s vodou nebo jablečným pyré a podat perorálně. Vysypaný obsah tvrdé tobolky Mibrex 15 mg nebo 20 mg by se měl podávat bezprostředně před jídlem. Rozmíchaný obsah tobolky Mibrex může být podán také žaludeční sondou (viz body 5.2 a 6.6).

##### *Děti a dospívající o hmotnosti 30 kg až 50 kg*

Mibrex je určen k perorálnímu podání.  
Pacientovi by mělo být doporučeno zapít tobolku tekutinou. Měla by se rovněž užívat s jídlem (viz bod 5.2). Tobolky by se měly užívat s odstupem přibližně 24 hodin.

V případě, že pacient dávku okamžitě vyplivne nebo zvrací do 30 minut po podání dávky, je třeba podat novou dávku. Pokud však pacient zvrací později než 30 minut po podání dávky, neměla by být dávka znovu podána a další dávka by měla být podána podle plánu.

Obsah tobolky se nesmí vysypat ve snaze podat jen část dávky obsažené v tobolce.

##### *Vysypání obsahu tobolek*

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, by měly být použity přípravky obsahující rivaroxaban ve formě granulí pro perorální suspenzi.  
Pokud není perorální suspenze bezprostředně k dispozici, lze ji při předepsání dávky 15 mg rivaroxabanu zajistit vysypáním obsahu 15mg tobolky a jeho smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a následně podat perorálně. Rozmíchaný obsah tobolky Mibrex lze podávat nazogastrickou nebo žaludeční sondou (viz body 5.2 a 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stavy považované za významné riziko závažného krvácení. Může se jednat o současnou nebo nedávnou gastrointestinální ulceraci, přítomnost zhoubných novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo předpokládané jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneuryzmata nebo velké intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality.

Současná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), deriváty heparinu (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban atd.) s výjimkou specifických okolností změny antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo pokud je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nezbytných k udržení otevřeného centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child-Pugh klasifikace (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Po celou dobu léčby se doporučuje klinické sledování v souladu s antikoagulační praxí.

##### Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií je třeba pacienty užívající Mibrex pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky krvácení. Doporučuje se používat s opatrností u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. Dojde-li k závažnému krvácení, je třeba Mibrex vysadit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou AVK častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální, genito-urinální, včetně abnormálního vaginálního nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě odpovídajícího klinického sledování by tedy pro odhalení okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení mohlo mít význam laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, pokud se to považuje za vhodné.

U několika podskupin pacientů uvedených níže je zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti musí být po zahájení léčby pečlivě sledováni, aby bylo možné zjistit případné příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hemoglobinu nebo krevního tlaku by mělo být zjištěno místo krvácení.

Ačkoli léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodnutích, např. při předávkování a urgentním chirurgickém zákroku (viz body 5.1 a 5.2).

##### Pediatričtí pacienti

U dětí s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci centrální nervové soustavy, jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.1). Před zahájením léčby rivaroxabanem a v jejím průběhu je třeba pečlivě vyhodnotit riziko krvácení.

##### Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6krát), což může vést ke

zvýšenému riziku krvácení. Mibrex se musí používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2). Mibrex by měl být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5).

Mibrex se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Mibrex se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvýšit plazmatické koncentrace rivaroxabanu na klinicky významnou úroveň (v průměru 2,6krát), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí, které jsou souběžně systémově léčeny silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti léčeni současně léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID), kyselina acetylsalicylová a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

#### Další rizikové faktory krvácení

Stejně jako u jiných antitrombotik se rivaroxaban nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako jsou:

- vrozené nebo získané poruchy krvácivosti  
nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé onemocnění střev, zánět jícnu, gastritida a refluxní choroba jícnu)
- vaskulární retinopatie
- bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze

#### Pacienti s rakovinou

U pacientů s maligním onemocněním může být současně vyšší riziko krvácení a trombózy. U pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je třeba zvážit individuální přínos antitrombotické léčby ve srovnání s rizikem krvácení v závislosti na lokalizaci nádoru, antineoplastické léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinárním traktu byly během léčby rivaroxabanem spojeny se zvýšeným rizikem krvácení.

U pacientů se zhoubnými novotvary s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by neměl být používán k tromboprotekci u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla zkoumána u pacientů s protetickými srdečními chlopněmi, proto nejsou k dispozici údaje, které by potvrdily, že rivaroxaban poskytuje adekvátní antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Mibrex se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) včetně rivaroxabanu se nedoporučují pacientům s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I), by léčba s použitím DOAC mohla být ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K spojena se zvýšeným výskytem opakovaných trombotických příhod.

### Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu

Jsou k dispozici klinické údaje z intervenční studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U těchto pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA) nejsou k dispozici žádné údaje.

### Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Mibrex se nedoporučuje jako alternativa nefrakcionovaného heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla v těchto klinických situacích stanovena.

### Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při neuraxiální anestezii (spinální/epidurální anestézii) nebo spinální/epidurální punkci jsou pacienti léčení antitrombotickými látkami za účelem prevence tromboembolických komplikací ohroženi vznikem epidurálního nebo spinálního hematomu, který může mít za následek dlouhodobé nebo trvalé ochrnutí. Riziko těchto příhod může být zvýšeno pooperačním používáním zavedených epidurálních katétrů nebo souběžným používáním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může zvýšit také traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce. Pacienti mají být často sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky neurologického postižení (např. necitlivost nebo slabost nohou, poruchy funkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zjištěno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnostika a léčba. Před neuraxiálním zákrokem by měl lékař zvážit potenciální přínos oproti riziku u pacientů s antikoagulační léčbou nebo u pacientů, kteří mají být antikoagulováni z důvodu tromboprolaxe. S použitím 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou žádné klinické zkušenosti.

Pro snížení potenciálního rizika krvácení spojeného se současným užíváním rivaroxabanu a neuraxiální (epidurální/spinální) anestezie nebo spinální punkce zvažte farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést, pokud se předpokládá nízký antikoagulační účinek rivaroxabanu. Přesné načasování dosažení dostatečně nízkého antikoagulačního účinku u každého pacienta však není známo a mělo by být zváženo s ohledem na naléhavost diagnostického postupu. Při odstraňování epidurálního katétru a na základě obecných farmakokinetických charakteristik by měl od poslední podání rivaroxabanu uplynout nejméně dvojnásobek poločasu, tj. nejméně 18 hodin u mladých dospělých a 26 hodin u seniorů (viz bod 5.2). Po vyjmutí katétru by mělo před podáním další dávky rivaroxabanu uplynout nejméně 6 hodin.

Pokud dojde k traumatické punkci, musí být podání rivaroxabanu odloženo o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru u dětí při léčbě rivaroxabanem. V takových případech ukončete podávání rivaroxabanu a zvažte podání krátkodobě působícího parenterálního antikoagulantia.

### Doporučení pro dávkování před a po invazivních výkonech a chirurgických zákrocích

Pokud je nutný invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, měl by být Mibrex vysazen nejméně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné, a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud zákrok nelze odložit, je třeba s ohledem na naléhavost zákroku posoudit zvýšené riziko krvácení.

Mibrex by měl být znovu nasazen co nejdříve po invazivním výkonu nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace dovoluje a podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře byla obnovena adekvátní hemostáza (viz bod 5.2).

### Starší pacienti

S vyšším věkem se může zvyšovat riziko krvácení (viz bod 5.2).

### Dermatologické reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly během sledování po uvedení na trh hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou těmito reakcemi nejvíce ohroženi na počátku léčby: k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvních týdnů léčby. Podávání rivaroxabanu je třeba přerušit při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. šířící se, intenzivní a/nebo s puchýři) nebo jakýchkoli jiných známek přecitlivělosti ve spojení se slizničními lézemi.

### Pomocné látky

Mibrex 15 mg obsahuje laktózu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Rozsah interakcí u dětských pacientů není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u dětských pacientů je třeba vzít v úvahu varování uvedené v bodě 4.4.

### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému / 1,6násobnému zvýšení střední hodnoty  $C_{max}$  rivaroxabanu, s významným zvýšením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití Mibrex nedoporučuje u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými azolovými antimykotiky, jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory HIV proteázy. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 a zároveň P-gp (viz bod 4.4).

Očekává se, že léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu, buď CYP3A4, nebo P-gp, zvýší plazmatické koncentrace rivaroxabanu v menší míře. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), považovaný za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení  $C_{max}$ . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erytromycin (500 mg třikrát denně), který mírně inhibuje CYP3A4 a P-gp, vedl k 1,3násobnému zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$  rivaroxabanu. Interakce s erytromycinem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin vedl erytromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$  ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin. U osob se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erytromycin k 2,0násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$  ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin. Účinek erytromycinu je aditivní k účinku poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), považovaný za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,3násobnému zvýšení střední hodnoty  $C_{max}$ . Interakce s flukonazolem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Vzhledem k omezeným dostupným klinickým údajům o dronedaronu je třeba se vyhnout současnému podávání s rivaroxabanem.

#### Antikoagulancia

Po kombinovaném podání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s rivaroxabanem (10 mg v jedné dávce) byl pozorován aditivní účinek na inhibici faktoru Xa bez dalších účinků na testy srážlivosti (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivnil farmakokinetické výsledky rivaroxabanu.

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pokud jsou pacienti léčeni současně jinými antikoagulancii (viz body 4.3 a 4.4).

#### Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) a inhibitory agregace trombocytů

Po současném podání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení. Nicméně mohou existovat jedinci s výraznější farmakodynamickou odpovědí.

Při současném podávání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce.

Klopidogrel (300mg nasycovací dávka následovaná 75mg udržovací dávkou) nevykazoval farmakokinetickou interakci s rivaroxabanem (15 mg), ale u části pacientů bylo pozorováno významné prodloužení doby krvácení, které nesouviselo s agregací trombocytů, P-selektinem nebo hladinami receptorů GPIIb/IIIa.

Pokud jsou pacienti léčeni současně NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4).

#### Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku krvácení v případě souběžného užívání se SSRI nebo SNRI, a to vzhledem k jejich uváděnému účinku na trombocyty. Při současném použití rivaroxabanu v klinickém programu byla ve všech léčebných skupinách pozorována početně vyšší míra závažného nebo nezávažného klinicky významného krvácení.

#### Warfarin

Přechod pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (neoplastin) více než aditivně (lze pozorovat jednotlivé hodnoty INR až na úrovni 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a endogenní trombinový potenciál byly aditivní.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během období přechodu, lze použít inhibici faktoru Xa, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly warfarinem ovlivněny. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu se ve všech testech (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) projevil pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky warfarinu během období přechodu, lze použít měření INR při minimální plazmatické koncentraci ( $C_{min}$ ) rivaroxabanu (24 hodin po předchozím podání rivaroxabanu), protože tento test je v tomto momentě rivaroxabanem ovlivněn minimálně. Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

#### Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a k paralelnímu poklesu jeho farmakodynamických účinků. Ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu může rovněž vést současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Proto je třeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pečlivě sledován, zda se u něj neprojeví známky a příznaky trombózy.

### Jiná souběžná léčba

Při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje žádnou z hlavních izoform CYP, jako je CYP3A4.

### Laboratorní parametry

Parametry srážlivosti (např. PT, aPTT, HepTest) jsou podle očekávání ovlivněny mechanismem působení rivaroxabanu (viz bod 5.1).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla u těhotných žen stanovena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k potenciální reprodukční toxicitě, inherentnímu riziku krvácení a důkazům, že rivaroxaban prochází placentou, je Mibrex během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby rivaroxabanem vyvarovat otěhotnění.

### Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla u kojících žen stanovena. Údaje získané ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban je vylučován do mléka. Proto je Mibrex kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/nezahájit léčbu.

### Plodnost

U lidí nebyly provedeny žádné specifické studie s rivaroxabanem, které by hodnotily účinky na plodnost. Ve studii zaměřující se na plodnost samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí reakce, jako je synkopa (frekvence: méně častá) a závratě (frekvence: častá) (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky vyskytnou, by neměli řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve 13 klíčových studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo rivaroxabanu vystaveno 69 608 dospělých pacientů v 19 studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

**Tabulka 1: Počet zkoumaných pacientů, celková denní dávka a maximální délka léčby ve studiích fáze III u dospělých a dětí**

<b>Indikace</b>	<b>Počet pacientů*</b>	<b>Celková denní dávka</b>	<b>Maximální délka léčby</b>
Prevence žilní tromboembolie (ŽTE) u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence ŽTE u nemocných pacientů	3 997	10 mg	39 dnů

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1.–21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Nejméně po 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená podle tělesné hmotnosti k dosažení podobné expozice, která byla pozorována u dospělých pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu 20mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg, resp. 10 mg, podávaných společně s ASA nebo ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg samostatně	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

\*Pacienti vystavení alespoň jedné dávce rivaroxabanu.

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících rivaroxaban bylo krvácení (viz bod 4.4 a „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže) (tabulka 2). Nejčastěji hlášeným krvácením byla epistaxe (4,5 %) a krvácení z gastrointestinálního traktu (3,8 %).

**Tabulka 2: Míra krvácení\* a anémie u pacientů vystavených rivaroxabanu v rámci dokončených studií fáze III u dospělých a dětí**

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence ŽTE u pacientů s interním onemocněním	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientoroků#	0,74 na 100 pacientoroků***#

\* Ve všech studiích s rivaroxabanem jsou shromažďovány, hlášeny a vyhodnocovány všechny krvácivé příhody.

\*\* Ve studii COMPASS je výskyt anémie nízký, protože byl použit selektivní přístup ke sběru informací o nežádoucích účincích.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup sběru informací o nežádoucích účincích.

# Ze studie VOYAGER PAD

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a dětských pacientů jsou shrnuty v tabulce 3 níže podle tříd orgánových systémů (v MedDRA) a podle četnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

**Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů v klinických studiích fáze III nebo po uvedení na trh\* a ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III u dětských pacientů**

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) <sup>A</sup> ,			
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Závratě, bolesti hlavy	Mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa			
<b>Poruchy oka</b>				
Oční hemoragie (včetně krvácení ze spojivek)				

<b>Srdeční poruchy</b>				
	Tachykardie			
<b>Cévní poruchy</b>				
Hypotenze, hematom				
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně krvácení z konečníku), bolesti zažívacího traktu a břicha, dyspepsie, nevolnost, zácpa <sup>A</sup> , průjem, zvracení <sup>A</sup>	Sucho v ústech			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				
Zvýšení hladin transamináz	Porucha funkce jater, zvýšený bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza <sup>A</sup> v krvi, zvýšené GGT <sup>A</sup>	Žloutenka, zvýšený konjugovaný bilirubin (se současným zvýšením ALT nebo bez něj), cholestáza, hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození)		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				
Pruritus (včetně vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
<b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</b>				
Bolest v končetině <sup>A</sup>	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartmentový syndrom sekundárně v důsledku krvácení

<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
Krvácení z urogenitálního traktu (včetně hematurie a menoragie <sup>B</sup> ), porucha funkce ledvin (včetně zvýšeného kreatininu v krvi, zvýšené hladiny močoviny v krvi)				Selhání ledvin / akutní selhání ledvin sekundárně v důsledku krvácení dostatečného k tomu, aby způsobilo hypoperfuzi, nefropatie související s antikoagulancii
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Horečka <sup>A</sup> , periferní otoky, snížená celková síla a energie (včetně únavy a astenie)	Pocit nevolnosti (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Lékařská vyšetření</b>				
	Zvýšená LDH <sup>A</sup> , zvýšená lipáza <sup>A</sup> , zvýšená amyláza <sup>A</sup>			
<b>Zranění, otravy a procedurální komplikace</b>				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), pohmoždění, sekrece z rány <sup>A</sup>		Cévní pseudoaneurysma <sup>C</sup>		

A: pozorováno při prevenci žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno při léčbě hluboké žilní trombózy, léčbě plicní embolie a prevence recidivy jako velmi časté u žen mladších 55 let

C: pozorováno jako méně běžné při prevenci atherotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

\* Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem specifikovaný selektivní přístup ke sběru informací o nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyl zjištěn žádný nový nežádoucí účinek.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu, které může vyústit v posthemoragickou anémii. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně případů úmrtí) se liší podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou AVK častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální, genito-urinální, včetně abnormálního vaginálního nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě odpovídajícího klinického sledování by tedy pro odhalení okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení mohlo mít význam laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, pokud se to považuje za vhodné. Riziko krvácení může být zvýšené u některých skupin pacientů, např. u pacientů

s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo při souběžné léčbě ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesílené a/nebo prodloužené. Krvácivé komplikace se mohou projevit slabostí, bledostí, závratěmi, bolestmi hlavy nebo nevysvětlitelnými otoky, dušností a nevysvětlitelným šokem. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je bolest na hrudi nebo angina pectoris.

U rivaroxabanu byly hlášeny známé komplikace sekundární k závažnému krvácení, jako je kompartment syndrom a selhání ledvin v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulancii. Proto je třeba při hodnocení stavu každého pacienta s antikoagulační léčbou zvážit možnost krvácení.

#### Pediatričtí pacienti

##### *Léčba žilní tromboembolie a prevence recidivy žilní tromboembolie*

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou otevřených aktivních kontrolovaných studií fáze II a jedné fáze III u dětských pacientů ve věku od narození do 18 let. Výsledky hodnocení bezpečnosti byly obecně podobné u rivaroxabanu a komparátoru v různých dětských věkových skupinách. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný jako u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když hodnocení je omezeno malým počtem pacientů.

U dětských pacientů byly ve srovnání s dospělými častěji hlášeny bolesti hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi častá, 11,7 %), epistaxe (velmi častá, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (častá, 1,5 %), zvýšení bilirubinu (časté, 1,5 %) a zvýšení konjugovaného bilirubinu (méně časté, 0,7 %). V souladu s dospělou populací byla menoragie pozorována u 6,6 % (častá) dospívajících dívek po menarché. Trombocytopenie pozorovaná po uvedení na trh u dospělé populace byla v pediatrických klinických studiích častá (4,6 %). Nežádoucí účinky u dětských pacientů byly převážně mírné až středně závažné.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování až 1 960 mg. V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda nedojde ke krvácivým komplikacím nebo jiným nežádoucím účinkům (viz bod „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Vzhledem k omezené absorpci se při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších u dospělých očekává stropní účinek bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice, avšak u dětí nejsou k dispozici žádné údaje o supratherapeutických dávkách.

Antidotum (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, je k dispozici pro dospělé, ale není zavedeno u dětí (viz Souhrn údajů o přípravku andexanet alfa). V případě předávkování rivaroxabanem lze zvážit použití aktivního uhlí ke snížení absorpce.

#### Léčba krvácení

Pokud se u pacienta, který dostává rivaroxaban, objeví krvácivá komplikace, je třeba další podání rivaroxabanu odložit nebo léčbu případně přerušit. Rivaroxaban má u dospělých poločas přibližně 5 až 13 hodin. Poločas u dětí odhadovaný s použitím populačního farmakokinetického modelování (popPK) je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. V případě potřeby lze použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. při závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zákroky pro kontrolu krvácení, náhrada tekutin a

hemodynamická podpora, krevní deriváty (erytrocytární masa nebo čerstvá mražená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud nelze krvácení kontrolovat výše uvedenými opatřeními, mělo by se zvážit buď podání antidota inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), které blokuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifického prokoagulačního přípravku, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). Klinické zkušenosti s používáním těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí, které dostávají rivaroxaban, jsou však v současné době velmi omezené. Doporučení je rovněž založeno na omezeném množství neklinických údajů. V závislosti na zlepšení krvácení se zváží opětovné podávání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titrace. V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s odborníkem na koagulaci (viz bod 5.1).

Neočekává se, že by protamin sulfát a vitamin K ovlivňovaly antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. S kyselinou tranexamovou jsou omezené zkušenosti a s kyselinou aminokaproovou a aprotininem u dospělých, kteří dostávají rivaroxaban, nejsou žádné zkušenosti. S použitím těchto látek u dětí, které dostávají rivaroxaban, nejsou žádné zkušenosti. Neexistuje vědecké zdůvodnění přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se nepředpokládá, že by byl rivaroxaban dialyzovatelný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF01

#### Mechanismus působení

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa s perorální biologickou dostupností. Inhibice faktoru Xa přerušuje vnitřní i vnější cestu krevní koagulační kaskády a inhibuje tvorbu trombinu i rozvoj trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

#### Farmakodynamické účinky

U lidí byla pozorována inhibice aktivity faktoru Xa v závislosti na dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivněn v závislosti na dávce s těsnou korelací s plazmatickými koncentracemi (hodnota  $r$  je rovna 0,98), pokud je pro stanovení použit neoplastin. Jiná činidla by poskytla odlišné výsledky. Odečet PT se provádí v sekundách, protože INR je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej použít pro jiná antikoagulantia.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci recidivy se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 2–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u rivaroxabanu v dávce 15 mg dvakrát denně pohybovalo v rozmezí 17 až 32 s a u rivaroxabanu v dávce 20 mg jednou denně v rozmezí 15 až 30 s. V době nejnižšího účinku (8–16 h po užití tablety) se 5/95 percentilů pro 15 mg dvakrát denně pohybovalo od 14 do 24 s a pro 20 mg jednou denně (18–30 h po užití tablety) od 13 do 20 s.

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří dostávali rivaroxaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 1–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí 14 až 40 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí 10 až 50 s. V době nejnižšího účinku (16–36 hodin po užití tablety) se 5/95 percentilů u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí 12 až 26 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí 12 až 26 s. V klinické farmakologické studii reverze farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob ( $n=22$ ) byly hodnoceny účinky jednotlivých dávek (50 IU/kg) dvou různých typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). 3-

faktorový PCC snížil průměrné hodnoty neoplastinového PT přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání se snížením přibližně o 3,5 sekundy pozorovaným u 4-faktorového PCC. Naproti tomu 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový účinek na zvrácení změn v tvorbě endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a HepTest se rovněž prodlužují v závislosti na dávce, nicméně k hodnocení farmakodynamického účinku rivaroxabanu se nedoporučují. Během léčby rivaroxabanem není v klinické praxi nutné sledovat koagulační parametry. Pokud je to však klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy inhibice faktoru Xa (viz bod 5.2).

#### Pediatřičtí pacienti

PT (neoplastinové činidlo), aPTT a test anti-Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí těsnou korelaci s plazmatickými koncentracemi. Korelace mezi anti-Xa a plazmatickými koncentracemi je lineární se sklonem blízkým 1. Mohou se vyskytnout individuální nesrovnalosti s vyššími nebo nižšími hodnotami anti-Xa ve srovnání s odpovídajícími plazmatickými koncentracemi. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné rutinní sledování koagulačních parametrů. Pokud je to však klinicky indikováno, lze koncentrace rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy inhibice faktoru Xa v  $\mu\text{g/l}$  (rozmezí pozorovaných plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí viz tabulka 13 v bodě 5.2). Při použití testu anti-Xa ke kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je třeba vzít v úvahu dolní mez stanovitelnosti. Nebyla stanovena žádná prahová hodnota pro účinnost nebo bezpečnost.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní: klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

V klíčové dvojitě zaslepené studii ROCKET AF dostávalo 14 264 pacientů buď rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min), nebo warfarin titrovanému na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Medián doby léčby byl 19 měsíců a celková doba léčby až 41 měsíců.

34,9 % pacientů bylo léčeno kyselinou acetylsalicylovou a 11,4 % bylo léčeno antiarytmiky třídy III včetně amiodaronu.

Rivaroxaban nedosahoval horších výsledků než warfarin u primárního složeného cílového parametru v případě cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervovou soustavu. V populaci léčené dle protokolu se cévní mozková příhoda nebo systémová embolie vyskytla u 188 pacientů užívajících rivaroxaban (1,71 % za rok) a u 241 pacientů užívajících warfarin (2,16 % za rok) (HR: 0,79; 95% CI: 0,66–0,96;  $p < 0,001$  pro non-inferioritu). Ze všech randomizovaných pacientů analyzovaných podle ITT se primární příhody vyskytly u 269 pacientů užívajících rivaroxaban (2,12 % ročně) a 306 pacientů užívajících warfarin (2,42 % ročně) (HR: 0,88; 95% CI: 0,74–1,03;  $p < 0,001$  pro non-inferioritu;  $p = 0,117$  pro superioritu). Výsledky pro sekundární cílové parametry testované v hierarchickém pořadí v analýze ITT jsou uvedeny v tabulce 4.

U pacientů ve warfarinové skupině byly hodnoty INR v terapeutickém rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru v 55 % případů (medián 58 %; interkvartilové rozpětí 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil na úrovni středu TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0 - 3,0) ve stejně velkých kvartilech ( $p = 0,74$  pro interakci). V nejvyšším kvartilu podle středu byl poměr rizika (HR) u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,74 (95% CI: 0,49–1,12).

Míra výskytu hlavních ukazatelů pro posouzení bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky významné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná (viz tabulka 5).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti studie ROCKET AF fáze III**

Populace studie	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Míra výskytu (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Míra výskytu (100 pacientoroků)	HR (95% CI) Hodnota p, test superiority
Cévní mozková příhoda a systémová embolie mimo CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS a vaskulární smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS, vaskulární smrt a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Mrtvice	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Systémová embolie mimo 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 (0,72–1,16) 0,464

**Tabulka 5: Výsledky bezpečnosti projektu ROCKET AF fáze III**

Populace studie	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Míra výskytu (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Míra výskytu (100 pacientoroků)	HR (95% CI) Hodnota p
Závažné a nezávažné klinicky významné krvácivé příhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Závažné krvácivé příhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Úmrtí v důsledku krvácení*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003

Krvácení z kritických orgánů*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniální krvácení*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Pokles hemoglobinu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfuze 2 nebo více jednotek erytrocytární masy nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Nezávažné klinicky významné krvácivé příhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mortalita z jakékoli příčiny	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Léčený základní soubor pro hodnocení bezpečnosti

\* Nominálně významné

Kromě studie ROCKET AF fáze III byla provedena prospektivní, jednoramenná, peregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním hodnocením výsledků včetně tromboembolických příhod a závažného krvácení. Do klinické praxe bylo zařazeno 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní za účelem prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervovou soustavu (CNS). Průměrné skóre CHADS<sub>2</sub> bylo 1,9 a skóre HAS-BLED 2,0 ve skupině XANTUS ve srovnání s průměrným skóre CHADS<sub>2</sub> 3,5 a HAS-BLED 2,8 ve skupině ROCKET AF. Závažné krvácení se vyskytlo u 2,1 na 100 pacientoroků. Smrtelné krvácení bylo hlášeno u 0,2 na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení u 0,4 na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS byla zaznamenána u 0,8 na 100 pacientoroků. Tato pozorování v klinické praxi jsou v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban u více než 162 000 pacientů ze čtyř zemí předepsán k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Míra výskytu ischemické cévní mozkové příhody byla 0,70 (95% CI 0,44–1,13) na 100 pacientoroků. Krvácení, které vedlo k hospitalizaci, se vyskytovalo v četnosti 0,43 (95% CI 0,31–0,59) na 100 pacientoroků v případě intrakraniálního krvácení, 1,04 (95% CI 0,65–1,66) v případě gastrointestinálního krvácení, 0,41 (95% CI 0,31–0,53) v případě urogenitálního krvácení a 0,40 (95% CI 0,25–0,65) v případě ostatních krvácení.

#### Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, exploratorní studie se zaslepeným hodnocením cílových parametrů (X-VERT) byla provedena u 1 504 pacientů (dříve neléčených a předléčených perorálními antikoagulancii) s nevalvulární fibrilací síní s plánovanou kardioverzí s cílem porovnat rivaroxaban s antagonisty vitamínu K (AVK) s upravenou dávkou (randomizace 2:1), a to v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly použity strategie kardioverze na základě transezofageálního echokardiogramu (TEE) (předlécení 1–5 dní) nebo konvenční kardioverze (předlécení nejméně tři týdny). Primární ukazatel pro posouzení účinnosti (všechny cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a 5 (1,0 %) pacientů ve skupině s AVK (n = 492; RR: 0,50; 95% CI: 0,15–1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) a 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 988) a AVK (n = 499) (RR: 0,76; 95% CI: 0,21–2,67; základní soubor pro

hodnocení bezpečnosti). Tato exploratorní studie prokázala v případě kardioverze srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami léčenými rivaroxabanem a AVK.

#### Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu

Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) byla provedena u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů rivaroxabanu a jednoho režimu AVK. Pacienti byli při celkové 12měsíční léčbě náhodně rozděleni v poměru 1:1:1. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) byli vyloučeni.

Skupina 1 dostávala rivaroxaban 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) a inhibitor P2Y12. Skupina 2 dostávala rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. klopidogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala léčba rivaroxabanem 15 mg (nebo 10 mg u subjektů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 dostávala AVK s upravenou dávkou a DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala AVK s upravenou dávkou a nízká dávka ASA.

Klinicky významné krvácivé příhody, primární cílový parametr pro posouzení bezpečnosti, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, 2 a 3 v uvedeném pořadí (HR: 0,59; 95% CI: 0,47–0,76;  $p < 0,001$ , resp. HR: 0,63; 95% CI: 0,50–0,80;  $p < 0,001$ ). Sekundární cílový parametr (složený soubor kardiovaskulárních příhod – kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) subjektů ve skupině 1, 2 a 3 v uvedeném pořadí. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu, vykazoval každý z režimů rivaroxabanu významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem AVK.

Primárním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo vyhodnotit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) u této populace jsou omezené.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie*

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v počáteční a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a PE a v prevenci recidivy. Ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo zkoumáno více než 12 800 pacientů a navíc byla provedena předem stanovená souhrnná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo zkoumáno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem léčby HŽT a prevence recidivující HŽT a PE (pacienti, u nichž se vyskytla symptomatická PE, byli z této studie vyloučeni). Doba trvání léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Při počáteční 3týdenní léčbě akutní HŽT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Následovala léčba rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo vyšetřeno 4 832 pacientů s akutní PE za účelem léčby PE a prevence recidivující HŽT a PE. Doba trvání léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Při počáteční léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Následovala léčba rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně.

Ve studii Einstein DVT i Einstein PE se srovnávací léčebný režim skládal z enoxaparínu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud se hodnota PT/INR nedostala do terapeutického rozmezí ( $\geq 2,0$ ). V léčbě se pokračovalo antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena tak, aby se hodnoty PT/INR udržovaly v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo zkoumáno 1 197 pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo PE za účelem prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE. U pacientů, kteří ukončili 6 až 12 měsíců léčby žilní tromboembolie, byla léčba prodloužena o dalších 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl porovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem stanovené primární a sekundární ukazatele pro posouzení účinnosti. Primárním ukazatelem pro posouzení účinnosti byla symptomatická recidivující žilní tromboembolie definovaná jako kombinace recidivující žilní tromboembolie nebo fatální či nefatální PE. Sekundární ukazatel pro posouzení účinnosti byl definován jako souhrn recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální PE a mortality z jakékoli příčiny.

Ve studii Einstein Choice bylo 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo PE, kteří dokončili 6 až 12 měsíců antikoagulační léčby, zkoumáno z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo PE. Pacienti s indikací k pokračující terapeutické antikoagulaci byli ze studie vyloučeni. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dnů). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byly porovnávány s kyselinou acetylsalicylovou 100 mg jednou denně.

Primárním ukazatelem pro posouzení účinnosti byla symptomatická recidivující žilní tromboembolie definovaná jako kombinace recidivující žilní tromboembolie nebo fatální či nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) se rivaroxaban ukázal být non-inferiorní vůči enoxaparinu/AVK, pokud jde o primární ukazatel pro posouzení účinnosti ( $p < 0,0001$  (test non-inferiority), HR:

0,680 (0,443–1,042),  $p=0,076$  (test superiority)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán s HR 0,67 ((95% CI: 0,47–0,95), nominální hodnota  $p=0,027$ ) ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí ve střední hodnotě 60,3 % případů při průměrné délce léčby 189 dní a v 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % případů ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/AVK nebyl zjištěn jasný vztah mezi úrovní střední hodnoty středního TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a výskytem recidivy žilní tromboembolie ( $p=0,932$  pro interakci). V nejvyšším tercilu podle středu byla hodnota HR u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Míra výskytu primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácivé příhody) i sekundárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie Einstein DVT fáze III**

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 731	Enoxaparin/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 718
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)

Závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg jednou denně  
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK  
\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 2,0), HR: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (superiorita)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) se rivaroxaban ukázal být non-inferiorní vůči enoxaparinu/AVK pro primární ukazatel pro posouzení účinnosti ( $p = 0,0026$  (test non-inferiority), HR: 1,123 (0,749–1,684)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán s HR 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominální hodnota  $p = 0,275$ ). Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí ve střední hodnotě 63 % případů při průměrné délce léčby 215 dní a v 57 %, 62 % a 65 % případů ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/AVK nebyl zjištěn jasný vztah mezi úrovní střední hodnoty středního TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a výskytem recidivy žilní tromboembolie ( $p = 0,082$  pro interakci). V nejvyšším tercilu podle středu byla hodnota HR u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Míra výskytu primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácivé příhody) byla mírně nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/AVK (11,4 % (274/2405)). Výskyt sekundárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl nižší ve skupině s rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině s enoxaparinem/AVK (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie Einstein PE fáze III**

Populace studie	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 419	Enoxaparin/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 413
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a HŽT	0	2 (<0,1 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde PE nelze vyloučit	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg jednou denně  
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK  
\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 2,0), HR: 1,123 (0,749–1,684)

Byla provedena předem stanovená souhrnná analýza výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze souhrnné analýzy studií Einstein DVT fáze III a Einstein PE**

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Léčebná dávka a délka léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 150	Enoxaparin/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 131
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg jednou denně

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK

\* p < 0,0001 (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 1,75), HR: 0,886 (0,661–1,186)

Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) souhrnné analýzy byl zaznamenán s HR 0,771 ((95% CI: 0,614–0,967), nominální hodnota p= 0,0244).

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) dosahoval rivaroxaban lepších výsledků než placebo u primárních i sekundárních ukazatelů pro posouzení účinnosti. U primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla zjištěna nevýznamně vyšší četnost výskytu u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácivé příhody) vykazoval vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

**Tabulka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie Einstein Extension fáze III**

Populace studie	1 197 pacientů s pokračující léčbou a prevencí recidivující žilní tromboembolie	
Léčebná dávka a délka léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 nebo 12 měsíců n = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců n = 594
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)

Klinicky významné nezávažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
--------------------------------------	---------------	--------------

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 10) dosahoval rivaroxaban v dávce 20 mg a 10 mg lepších výsledků u primárního ukazatele pro posouzení účinnosti než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg a 10 mg jednou denně podobný jako u 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie Einstein Choice fáze III**

Populace studie	3 396 pacientů pokračující prevence recidivující žilní tromboembolie		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně	Rivaroxaban 10 mg jednou denně	ASA 100 mg jednou denně
Medián délka léčby [mezikvartilové rozpětí]	349 [189–362] dnů	353 [190–362] dnů	350 [186–362] dnů
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie, infarkt myokardu, cévní mozková	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie nebo závažné krvácení	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

\*  $p < 0,001$  (superiorita) rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superiorita) rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,26 (0,14–0,47)

<sup>+</sup> Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,44 (0,27–0,71),  $p=0,0009$  (nominální)

<sup>++</sup> Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominální)

Kromě programu studie EINSTEIN fáze III byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním hodnocením výsledků včetně recidivy žilní tromboembolie, závažného krvácení a úmrtí. Do studie bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou s cílem zjistit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v klinické praxi ve srovnání se standardní antikoagulační léčbou. Míra závažného krvácení, míra recidivy žilní tromboembolie a úmrtnost z jakékoli příčiny byla u rivaroxabanu 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Existovaly rozdíly v základních charakteristikách pacientů, včetně věku, nádorového onemocnění a poruchy funkce ledvin. K úpravě

naměřených výchozích rozdílů byla použita předem stanovená stratifikovaná analýza pomocí propensity skóre, ale i přes to mohou být výsledky ovlivněny zbytkovými zavádějícími faktory. Upravené HR porovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolii a mortalitu z jakékoli příčiny byly 0,77 (95% CI: 0,40–1,50), 0,91 (95% CI: 0,54–1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24–1,07).

Tyto výsledky v klinické praxi jsou v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci hluboké žilní trombózy a PE u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ze čtyř zemí. Míra výskytu na 100 pacientoroků pro symptomatické nebo klinicky zjevné žilní tromboembolie nebo tromboembolických příhod vedoucích k hospitalizaci se pohybovala od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) ve Spojeném království do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) v Německu. Krvácení, které vedlo k hospitalizaci, se vyskytovalo v četnosti 0,31 (95% CI 0,23–0,42) na 100 pacientoroků v případě intrakraniálního krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) v případě gastrointestinálního krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) v případě urogenitálního krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) v případě ostatních krvácení.

### Pediatrickí pacienti

#### *Léčba žilní tromboembolie a prevence recidivy žilní tromboembolie u dětských pacientů*

Do 6 otevřených multicentrických pediatrických studiích bylo zařazeno celkem 727 dětí s potvrzenou akutní žilní tromboembolií, z nichž 528 dostávalo rivaroxaban. Dávkování přizpůsobené tělesné hmotnosti u pacientů od narození do 18 let věku vedlo k expozici rivaroxabanu podobné té, která byla pozorována u dospělých pacientů s hlubokou žilní trombózou léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak bylo potvrzeno ve studii fáze III (viz bod 5.2).

Studie EINSTEIN Junior fáze III byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie, do které bylo zahrnuto 500 dětských pacientů (ve věku od narození do 18 let) s potvrzenou akutní žilní tromboembolií.

Zúčastnilo se 276 dětí ve věku 12 až < 18 let, 101 dětí ve věku 6 až < 12 let, 69 dětí ve věku 2 až < 6 let a 54 dětí ve věku mladším než 2 roky.

Indexová ŽTE byla klasifikována jako žilní tromboembolie související s centrálním žilním katétrem (90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině s komparátorem), trombóza mozkových žil a splavů (74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině s komparátorem) a všechny ostatní včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie (171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině s komparátorem). Nejčastějším projevem indexové trombózy u dětí ve věku 12 až < 18 let byly všechny ostatní včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie u 211 pacientů (76,4 %), u dětí ve věku 6 až < 12 let a 2 až < 6 let trombóza mozkových žil a splavů u 48 (47,5 %), resp. 35 pacientů (50,7 %), a u dětí ve věku mladším než 2 roky pak žilní tromboembolie související s centrálním žilním katétrem u 37 pacientů (68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem nebyly žádné děti mladší 6 měsíců s trombózou mozkových žil a splavů. 22 pacientů s trombózou mozkových žil a splavů mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině s komparátorem).

U 438 (87,6 %) dětí byla žilní tromboembolie vyvolána trvalými, přechodnými nebo trvalými i přechodnými rizikovými faktory.

Pacienti dostali počáteční léčbu terapeutickými dávkami UFH, LMWH nebo fondaparinuxu po dobu nejméně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání buď dávek rivaroxabanu upravených podle tělesné hmotnosti, nebo komparátoru (hepariny, AVK) po hlavní dobu léčby v rámci studie v délce 3 měsíců (1 měsíc u dětí mladších 2 let s žilní tromboembolií související s centrálním žilním katétrem). Na konci hlavní doby léčby v rámci studie bylo zopakováno diagnostické zobrazovací vyšetření, které bylo provedeno na začátku studie, pokud to bylo klinicky možné. Léčba v rámci studie mohla být v tomto okamžiku ukončena nebo podle uvážení zkoušejícího pokračovat celkem až 12

měsíců (u dětí mladších 2 let s žilní tromboembolií související s centrálním žilním katétre až 3 měsíce).

Primárním ukazatelem pro posouzení účinnosti byla symptomatická recidiva žilní tromboembolie. Primárním ukazatelem pro posouzení bezpečnosti byl souhrnný výskyt závažného krvácení a klinicky významného nezávažného krvácení. Všechny ukazatele pro posouzení účinnosti a bezpečnosti byly centrálně posouzeny nezávislou komisí, která neměla informace o přidělení léčby. Výsledky ukazatelů pro posouzení účinnosti a bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 11 a 12 níže.

K recidivě žilní tromboembolie došlo ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve skupině s komparátorem u 5 ze 165 pacientů. Souhrnný výskyt závažného krvácení a klinicky významného nezávažného krvácení byl zaznamenán u 10 z 329 pacientů (3 %) léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 pacientů (1,9 %) léčených komparátorem. Čistý klinický přínos (symptomatická recidivující žilní tromboembolie plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve skupině s komparátorem u 7 ze 165 pacientů. K normalizaci trombozní zátěže při opakovaném zobrazování došlo u 128 z 335 pacientů léčených rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve srovnávací skupině. Tato zjištění byla v jednotlivých věkových skupinách obecně podobná. Ve skupině s rivaroxabanem bylo 119 (36,2 %) dětí s jakýmkoli krvácením vyvolaným léčbou a ve skupině s komparátorem 45 (27,8 %) dětí.

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavní doby léčby**

<b>Příhoda</b>	<b>Rivaroxaban n = 335*</b>	<b>Komparátor n = 165*</b>
Recidivující žilní tromboembolie (primární ukazatel účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4%–3,0%)	5 (3,0 %, 95% CI 1,2%–6,6%)
Souhrnný výskyt: symptomatická recidivující žilní tromboembolie + asymptomatické zhoršení při opakovaném zobrazování	5 (1,5 %, 95% CI 0,6%–3,4%)	6 (3,6 %, 95% CI 1,6%–7,6%)
Souhrnný výskyt: symptomatická recidivující žilní tromboembolie + asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakovaném zobrazování	21 (6,3 %, 95% CI 4,0%–9,2%)	19 (11,5 %, 95% CI 7,3%–17,4%)
Normalizace při opakovaném zobrazování	128 (38,2 %, 95% CI 33,0%–43,5%)	43 (26,1 %, 95% CI 19,8%–33,0%)
Souhrnný výskyt: Symptomatická recidivující žilní tromboembolie + závažné krvácení (čistý klinický přínos)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4%–3,0%)	7 (4,2 %, 95% CI 2,0%–8,4%)
Fatální nebo nefatální plicní embolie	1 (0,3 %, 95% CI 0,0%–1,6%)	1 (0,6 %, 95% CI 0,0%–3,1%)

\*FAS = úplný analyzovaný soubor, všechny děti, které byly randomizovány

**Tabulka 12: Výsledky hodnocení bezpečnosti na konci hlavní doby léčby**

	<b>Rivaroxaban n = 329*</b>	<b>Komparátor n = 162*</b>
Souhrnný výskyt: Závažné krvácení + klinicky významné nezávažné krvácení (primární ukazatel pro posouzení bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6%–5,5%)	3 (1,9 %, 95% CI 0,5%–5,3%)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95% CI 0,0%–1,1%)	2 (1,2 %, 95% CI 0,2%–4,3%)

Jakékoli krvácení vyvolané léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)
-----------------------------------	--------------	-------------

\* SAF = soubor pro analýzu bezpečnosti, všechny děti, které byly randomizovány a dostaly alespoň 1 dávku zkoumaného léčivého přípravku.

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu byl u dětské populace s žilní tromboembolií a u dospělé populace s HŽT/PE do značné míry podobný, avšak podíl subjektů s jakýmkoli krvácením byl vyšší u dětské populace s žilní tromboembolií ve srovnání s dospělou populací s HŽT/PE.

#### Pacienti s rizikovým trojnásobně pozitivním antifosfolipidovým syndromem

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným hodnocením cílového parametru byl rivaroxaban porovnáván s warfarinem u pacientů s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom a u nichž bylo vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivní všechny 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu příhod u pacientů v rameni s rivaroxabanem. Střední doba sledování byla 569 dní. 59 pacientů bylo randomizováno pro rivaroxaban 20 mg (15 mg pro pacienty s clearance kreatininu ( $\text{CrCl}$ ) < 50 ml/min) a 61 pro warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboembolické příhody se vyskytly u 12 % pacientů randomizovaných pro rivaroxaban (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných pro warfarin nebyly hlášeny žádné příhody. K závažnému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

#### Pediatrickí pacienti

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií s rivaroxabanem ve všech podskupinách pediatrické populace v prevenci tromboembolických příhod (informace o použití v pediatrii viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů získaných u dospělých.

Rivaroxaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace ( $C_{\text{max}}$ ) se objevují 2 až 4 hodiny po užití tobolky.

Perorální absorpce rivaroxabanu je téměř úplná a perorální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %) pro dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu bez ohledu na to, zda jsou užívány nalačno nebo po jídle. Užití s jídlem neovlivňuje AUC ani  $C_{\text{max}}$  rivaroxabanu v dávce 2,5 mg a 10 mg.

Vzhledem ke sníženému rozsahu absorpce byla pro rivaroxaban 20 mg stanovena perorální biologická dostupnost 66 % nalačno. Při užívání rivaroxabanu 20 mg společně s jídlem bylo pozorováno zvýšení průměrné AUC o 39 % ve srovnání s příjmem nalačno, což svědčí o téměř úplné absorpci a vysoké perorální biologické dostupnosti. Rivaroxaban 15 mg a 20 mg tobolky se užívají s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetický vývoj rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky 15 mg jednou denně nalačno. Při podání po jídle prokázal rivaroxaban v dávkách 10 mg, 15 mg a 20 mg dávkovou proporcionalitu. Při vyšších dávkách rivaroxaban vykazuje absorpci omezenou rozpouštěním se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvyšující se dávkou.

Variabilita farmakokinetických vlastností rivaroxabanu je mírná s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí 30–40 %.

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolňování v gastrointestinálním traktu. Při uvolňování granulátu rivaroxabanu v proximální části tenkého střeva byl zaznamenán 29% a 56% pokles AUC a  $C_{\text{max}}$  ve srovnání s pevnou lékovou formou. Expozice se dále snižuje, pokud se rivaroxaban uvolňuje v distálním tenkém střevě nebo vzestupném tračníku. Proto je třeba se vyhnout podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může vést ke snížené absorpci a související expozici rivaroxabanu. Biologická dostupnost (AUC a  $C_{\text{max}}$ ) byla u vysypaného obsahu tobolek přípravku Mibrex 20 mg tobolky podávaného s jablečným pyrém srovnatelná s referenčním přípravkem (Xarelto) 20 mg tablety s rozdrčenými tabletami podávanými s jablečným pyrém. Vzhledem k předvídatelnému

farmakokinetickému profilu rivaroxabanu, který je úměrný dávce, jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie pravděpodobně použitelné i pro nižší dávky rivaroxabanu.

#### *Pediatrickí pacienti*

Děti dostávaly rivaroxaban v pevné lékové formě nebo perorální suspenzi během krmení nebo těsně po příjmu potravy a s typickou porcí tekutiny, aby bylo u dětí zajištěno spolehlivé dávkování. Stejně jako u dospělých se rivaroxaban po perorálním podání ve formě pevné lékové formy nebo granulí pro perorální suspenzi u dětí snadno vstřebává. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce mezi pevnou lékovou formou a granulemi pro perorální suspenzi. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. Byl zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti při zvyšujících se dávkách (v mg/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje omezení absorpce při vyšších dávkách, a to i při současném užívání s jídlem.

Tobolky rivaroxabanu by se měly užívat při krmení nebo s jídlem (viz bod 4.2).

#### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je u dospělých vysoká, přibližně 92 % až 95 %, přičemž hlavní vazebnou složkou je sérový albumin. Distribuční objem je střední,  $V_{ss}$  je přibližně 50 litrů.

#### *Pediatrickí pacienti*

Nejsou k dispozici specifické údaje o vazbě rivaroxabanu na plazmatické bílkoviny u dětí. Farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem nejsou k dispozici.  $V_{ss}$  stanovená pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu je závislá na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí s průměrnou hodnotou 113 l pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg.

#### Biotransformace a eliminace

U dospělých dochází přibližně u 2/3 podané dávky rivaroxabanu k metabolické degradaci, přičemž polovina je poté vyloučena renálně a druhá polovina fekální cestou. Poslední třetina podané dávky se vylučuje přímo ledvinami močí jako nezměněná léčivá látka, především aktivní renální sekrecí. Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, CYP2J2 a mechanismy nezávislými na CYP. Hlavními místy biotransformace jsou oxidační degradace morfolinonové části a hydrolýza amidových vazeb. Na základě výzkumů *in vitro* je rivaroxaban substrátem transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a BCRP (protein rezistence rakoviny prsu).

Nezměněný rivaroxaban je nejdůležitější sloučeninou v lidské plazmě, bez přítomnosti hlavních nebo aktivních cirkulujících metabolitů. Se systémovou clearance přibližně 10 l/h lze rivaroxaban klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání 1 mg dávky je eliminační poločas přibližně 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezena rychlostí absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s konečným poločasem 5 až 9 hodin u mladých a s konečným poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

#### *Pediatrickí pacienti*

Nejsou k dispozici specifické údaje o metabolismu u dětí. Farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem nejsou k dispozici. CL stanovená pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu je závislá na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí s průměrnou hodnotou 8 l pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg. Geometrický průměr poločasů ( $t_{1/2}$ ) stanovených pomocí populačního farmakokinetického modelování se snižuje s klesajícím věkem a pohybuje se od 4,2 h u dospívajících přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2–12 let až po 1,9 h u dětí ve věku 0,5 až < 2 roky a 1,6 h u dětí mladších než 0,5 roku.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Pohlaví*

U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi pacienty mužského a ženského pohlaví. Exploratorní analýza neodhalila významné rozdíly v expozici rivaroxabanu mezi dětmi mužského a ženského pohlaví.

### *Starší pacienti*

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, přičemž průměrné hodnoty AUC byly přibližně 1,5krát vyšší, zejména v důsledku snížené (zdánlivé) celkové a renální clearance. Úprava dávky není nutná.

### *Různé kategorie podle hmotnosti*

U dospělých měly extrémní hodnoty tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Úprava dávky není nutná.

U dětí se rivaroxaban dává podle tělesné hmotnosti. Exploratorní analýza neodhalila významný vliv podváhy nebo obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

### *Rozdíly mezi etniky*

U dospělých nebyly u rivaroxabanu pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi kavkazskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými a čínskými pacienty.

Exploratorní analýza ve srovnání s příslušnou celkovou pediatrickou populací neodhalila významné mezietnické rozdíly v expozici rivaroxabanu u japonských, čínských nebo asijských dětí mimo Japonsko a Čínu.

### *Porucha funkce jater*

U dospělých pacientů s cirhózou s mírnou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako stupeň A Child Pugh klasifikace) byly zjištěny pouze malé změny ve farmakokinetických vlastnostech rivaroxabanu (v průměru 1,2násobné zvýšení AUC rivaroxabanu), téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých pacientů. U pacientů s cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako stupeň B Child Pugh klasifikace) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena 2,3krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky byla zvýšena 2,6krát. U těchto pacientů byla rovněž snížena renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena 2,6krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky a prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli citlivější na rivaroxaban, což mělo za následek strmější farmakokinetický/farmakodynamický vztah mezi koncentrací a PT.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child Pugh klasifikace (viz bod 4.3).

U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

### *Porucha funkce ledvin*

U dospělých při hodnocení prostřednictvím měření clearance kreatininu došlo k nárůstu expozice rivaroxabanu v souvislosti s poklesem renálních funkcí. U jedinců s mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4krát, 1,5krát a 1,6krát. Odpovídající zvýšení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U jedinců s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa zvýšena 1,5krát, 1,9krát a 2,0krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky a prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát a 2,4krát. U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se nepředpokládá, že by byl rivaroxaban dialyzovatelný. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban se musí používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min (viz bod 4.4). U dětí ve věku 1 roku a starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů, kteří dostávali rivaroxaban k léčbě akutní hluboké žilní trombózy v dávce 20 mg jednou denně, dosahoval geometrický průměr koncentrace (90% predikční interval) 2 až 4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (což zhruba představuje maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) úrovně 215 (22–535) a 32 (6–239) µg/l.

U pediatrických pacientů s akutní žilní tromboembolií, kteří dostávali rivaroxaban upravený podle tělesné hmotnosti, což vedlo k expozici podobné expozici u dospělých pacientů s hlubokou žilní trombózou, kteří dostávali dávku 20 mg jednou denně, jsou geometrické průměry koncentrace (90% interval) v časových intervalech odběru vzorků, které zhruba představují maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu, shrnuty v tabulce 13.

**Tabulka 13: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) rovnovážných plazmatických koncentrací rivaroxabanu (µg/l) podle dávkovacího režimu a věku**

Časové intervaly								
<b>Jednou denně</b>	<b>n</b>	<b>12 až &lt; 18 let</b>	<b>n</b>	<b>6 až &lt; 12 let</b>				
2,5 až 4 hodiny po	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20 až 24 hodin po	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
<b>Dvakrát denně</b>	<b>n</b>	<b>6 až &lt; 12 let</b>	<b>n</b>	<b>2 až &lt; 6 let</b>	<b>n</b>	<b>0,5 až &lt; 2 let</b>		
2,5 až 4 hodiny po	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	neurčeno		
10 až 16 hodin po	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (neurčeno–neurčeno)		
<b>Třikrát denně</b>	<b>n</b>	<b>2 až &lt; 6 let</b>	<b>n</b>	<b>Od narození do &lt; 2 let</b>	<b>n</b>	<b>0,5 až &lt; 2 let</b>	<b>n</b>	<b>Od narození do &lt; 0,5 let</b>
0,5 až 3 hodiny po	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7 až 8 hodin po	3	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

Jednou denně (o.d.) = jednou denně, dvakrát denně (b.i.d.) = dvakrát denně, třikrát denně (t.i.d.) = třikrát denně, neurčeno (n.c.) = nebylo vypočteno

Hodnoty pod dolní mezí stanovitelnosti (LLOQ) byly pro výpočet statistických údajů nahrazeny 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika farmakodynamickými cílovými parametry (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest) byl hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (5–30 mg dvakrát denně). Vztah mezi koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe vyjádřen modelem Emax. V případě PT byly údaje obecně lépe vyjádřeny pomocí lineárního průsečikového modelu. V závislosti na různých použitých PT činidlech se sklon značně lišil. Při použití neoplastinového PT byla základní hodnota PT přibližně

13 s a sklon byl přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky farmakokinetických a farmakodynamických analýz ve fázi II a III byly v souladu s údaji zjištěnými u zdravých subjektů.

#### Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost nebyla posuzována v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dětí a dospívajících do 18 let s nevalvulární fibrilací síní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázové dávce, fototoxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity u nedospělých jedinců neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity při opakovaném podání byly způsobeny především zesílenou farmakodynamickou aktivitou rivaroxabanu. U potkanů byly při klinicky významných hladinách expozice pozorovány zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost samců ani samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. krvácivé komplikace). Při klinicky významných plazmatických koncentracích byla pozorována embryo-fetální toxicita (postimplantační ztráta, opožděná nebo progradující osifikace, mnohočetné jaterní světlé skvrny) a zvýšený výskyt běžných malformací a placentárních změn. V prenatalní a postnatalní studii na potkanech byla při dávkách toxických pro matky pozorována snížená životaschopnost potomků.

Rivaroxaban byl hodnocen u mladých potkanů během léčby trvající až 3 měsíce počínaje 4. den po narození. Během tohoto hodnocení byl nezávisle na dávce pozorován nárůst výskytu periinsulárních krvácení. U specifických cílových orgánů nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky:

Monohydrát laktózy  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Hypromelóza 2910  
Natrium-lauryl-sulfát  
Magnesium-stearát

#### Obal tobolky:

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

PVC/PVdC/Alu blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Alu/Alu blistry: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tvrdé tobolky jsou baleny do PVC/PVdC/Alu blistrů nebo Alu/Alu blistrů.

Velikost balení: 14, 28, 30, 42, 84, 98 a 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní bezpečnostní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním**

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad by měl být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

##### *Vysypání obsahu tobolek*

Obsah tobolky rivaroxabanu může být suspendován v 50 ml vody a podáván nazogastrickou nebo žaludeční výživovou sondou po potvrzení správného umístění sondy v žaludku. Sondy je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání vysypaného obsahu tvrdých tobolek rivaroxabanu 15 mg by měla být po dávce okamžitě aplikována enterální výživa.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański, Polsko

### **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

16/493/22-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 2. 2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 3. 2024