

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivaroxaban Zentiva 5 mg/ml perorální suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 5 mg rivaroxabanu.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 37 mg propylenglykolu (E1520), 2,5 mg natrium-benzoátu (E211), 230 mg maltitolu (E965) a 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Bílá až téměř bílá vodná suspenze s jahodovým aroma.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí

Přípravek Rivaroxaban Zentiva perorální suspenze je určen pro:

- **Prevenci žilního tromboembolismu (VTE)** u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.
- **Prevenci 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.
- **Léčbu hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevenci recidivující HŽT a PE u dospělých** (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE viz bod 4.4).

##### Pediatrická populace

**Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE** u dětí a dospívajících mladších 18 let a vážících více než 30 kg po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

**Tabulka 1: Souhrn dávkování podle indikace**

<i>Indikace</i>	<i>Dávkování</i>	<i>Způsob podání</i>
<b>Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů</b> podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.	<b>10 mg</b> rivaroxabanu (2 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s vodou</b> (s jídlem nebo bez jídla)
<b>Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících</b> mladších 18 let a vážících od <b>30 kg do 50 kg</b> po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.	<b>15 mg</b> rivaroxabanu (3 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s jídlem</b>
<b>Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících</b> mladších 18 let a vážících více než <b>50 kg</b> po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.	<b>20 mg</b> rivaroxabanu (4 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s jídlem</b>
<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých</b> 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.	<b>20 mg</b> rivaroxabanu (4 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s jídlem</b>
<b>Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých.</b>	<b>15 mg</b> rivaroxabanu (3 ml suspenze) <b>dvakrát denně</b> (1.–21. den)	<b>s jídlem</b>
	<b>20 mg</b> rivaroxabanu (4 ml suspenze) <b>jednou denně</b> (od 22. dne)	
<b>Prevence recidivující HŽT a PE u dospělých</b> (po dokončení nejméně 6měsíční léčby HŽT nebo PE).	<b>10 mg</b> rivaroxabanu (2 ml suspenze) <b>jednou denně</b>  <b>nebo</b>  <b>20 mg</b> rivaroxabanu (4 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s vodou</b> (s jídlem nebo bez jídla)    <b>s jídlem</b>
<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin</b> (clearance kreatininu 15–49 ml/min).	<b>15 mg</b> rivaroxabanu (3 ml suspenze) <b>jednou denně</b>	<b>s jídlem</b>
<b>Léčba HŽT a PE a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin</b> (clearance kreatininu 15–49 ml/min).	<b>15 mg</b> rivaroxabanu (3 ml suspenze) <b>dvakrát denně</b> (1.–21. den)	<b>s jídlem</b>
	<b>15 mg</b> rivaroxabanu (3 ml suspenze) <b>jednou denně</b> (od 22. dne)	

#### Dávkování

**Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu**

Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) perorálně jednou denně. Úvodní dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci, pokud byla nastolena hemostáza.

Délka léčby závisí na individuálním riziku žilního tromboembolismu u pacienta, které je dáno typem ortopedické operace.

- U pacientů podstupujících velkou operaci kyčelního kloubu se doporučuje léčba v trvání 5 týdnů.
- U pacientů absolvujících velkou operaci kolenního kloubu se doporučuje léčba v trvání 2 týdnů.

Pokud pacient vynechá dávku, musí přípravek Rivaroxaban Zentiva užít hned po zjištění a poté pokračovat následující den podáváním jednou denně jako předtím.

### ***Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících***

Léčbu přípravkem Rivaroxaban Zentiva u dětí a dospívajících mladších 18 let je třeba zahájit po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

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

- Tělesná hmotnost od 30 kg do 50 kg:  
doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) jednou denně. Toto je maximální denní dávka.
- Pro pacienty s tělesnou hmotností 50 kg nebo více:  
doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně. Toto je maximální denní dávka.
- Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 30 kg viz souhrn údajů o přípravku lékové formy rivaroxabanu určeného pro pediatrickou populaci.

Tělesnou hmotnost dítěte je třeba sledovat a dávku pravidelně kontrolovat. To má zajistit zachování terapeutické dávky. Úpravy dávky je třeba provádět pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

U dětí a dospívajících má léčba trvat nejméně 3 měsíce. Léčba může být prodloužena až na 12 měsíců, pokud je to na základě klinického stavu nutné. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Poměr přínosů a rizik pokračování léčby po 3 měsících je třeba posuzovat individuálně s ohledem na riziko recidivy trombózy a potenciální riziko krvácení.

Pokud dojde k vynechání dávky, vynechanou dávku je nutné užít co nejdříve po zjištění, ale pouze ve stejný den. Pokud to není možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat s další dávkou podle předpisu. Pacient nesmí za účelem nahrazení vynechané dávky užít dvě dávky.

### ***Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých***

Doporučená dávka je 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně, což je také doporučená maximální dávka.

Léčba přípravkem Rivaroxaban Zentiva má pokračovat dlouhodobě za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převáží riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient má přípravek Rivaroxaban Zentiva neprodleně užít a pokračovat následující den v doporučeném dávkování jednou denně. Za účelem nahrazení vynechané dávky nesmí být dávka zdvojnásobena během téhož dne.

### ***Léčba HŽT, léčba PE a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých***

Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní HŽT nebo PE je 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a poté 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně jako udržovací léčba a prevence HŽT a PE.

Krátkodobou léčbu (nejméně 3 měsíce) je třeba zvážit u pacientů s HŽT nebo PE provokovanou významnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným velkým chirurgickým zákrokem nebo úrazem). Delší léčba se má zvážit u pacientů s provokovanou HŽT nebo PE nesouvisející s významnými přechodnými rizikovými faktory, s neprovokovanou HŽT nebo PE nebo recidivující HŽT nebo PE v anamnéze.

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující HŽT a PE (po dokončení nejméně 6 měsíců léčby HŽT nebo PE), doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující HŽT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující HŽT nebo PE v době prodloužené prevence užíváním 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) jednou denně, je třeba zvážit dávku 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně.

Volbu doby trvání léčby a dávky je třeba provést individuálně po pečlivém zvážení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4).

**Tabulka 2: Léčba a prevence recidivující HŽT a PE**

	Časové období	Dávkování	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující HŽT a PE	1.–21. den	15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) dvakrát denně	30 mg rivaroxabanu (6 ml suspenze)
	22. den a dále	20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně	20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze)
Prevence recidivující HŽT a PE	Po dokončení nejméně 6 měsíců léčby HŽT nebo PE	10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) jednou denně nebo 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně	10 mg nebo 20 mg rivaroxabanu (2 nebo 4 ml suspenze)

Pokud dojde k vynechání dávky té fáze léčby, kdy je rivaroxabanu podáván v dávce 15 mg (3 ml suspenze) dvakrát denně (1.–21. den), pacient má přípravek Rivaroxaban Zentiva užít co nejdříve, aby se zajistilo podání 30 mg rivaroxabanu (6 ml suspenze) denně. Pacient má pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) dvakrát denně následující den podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby, kdy je léčba podávána jednou denně, pacient má přípravek Rivaroxaban Zentiva užít co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka nesmí být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

#### *Převedení z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Rivaroxaban Zentiva*

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie:  
Léčbu antagonisty vitamínu K je třeba ukončit a léčbu přípravkem Rivaroxaban Zentiva zahájit při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR)  $\leq 3,0$ .
- Léčba HŽT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba VTE a prevence recidivy u dětských pacientů:  
Léčbu antagonisty vitamínu K je třeba ukončit a léčbu přípravkem Rivaroxaban Zentiva zahájit při hodnotě INR  $\leq 2,5$ .

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na přípravek Rivaroxaban Zentiva budou po užití přípravku Rivaroxaban Zentiva hodnoty INR falešně zvýšeny. Parametr INR není pro měření

antikoagulační aktivity přípravku Rivaroxaban Zentiva validní, a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

#### *Převedení z přípravku Rivaroxaban Zentiva na antagonisty vitamínu K (VKA)*

Během přechodu z přípravku Rivaroxaban Zentiva na antagonisty vitamínu K může dojít k neadekvátní antikoagulaci. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia musí být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Rivaroxaban Zentiva může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Rivaroxaban Zentiva na antagonisty vitamínu K, je nutné antagonisty vitamínu K podávat souběžně, dokud není hodnota INR  $\geq 2,0$ . Po dobu prvních dvou dnů fáze převedení je nutné použít standardní úvodní dávkování antagonistů vitamínu K s následným dávkováním podle stanovení INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Rivaroxaban Zentiva, tak antagonisty vitamínu K, nemá být parametr INR stanovován dříve než 24 hodin po předchozí dávce přípravku Rivaroxaban Zentiva, ale před jeho další dávkou. Jakmile je přípravek Rivaroxaban Zentiva vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno nejméně 24 hodin po jeho poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

#### *Pediatričtí pacienti*

Děti, které přecházejí z přípravku Rivaroxaban Zentiva na antagonisty vitamínu K, musí pokračovat v léčbě přípravkem Rivaroxaban Zentiva po dobu 48 hodin po první dávce antagonisty vitamínu K. Po 2 dnech souběžného podávání je třeba vyšetřit INR před další plánovanou dávkou přípravku Rivaroxaban Zentiva. V souběžném podávání přípravku Rivaroxaban Zentiva a antagonisty vitamínu K se doporučuje pokračovat, dokud nebude INR  $\geq 2,0$ . Jakmile je přípravek Rivaroxaban Zentiva vysazen, lze INR spolehlivě vyšetřit 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

#### *Převedení z parenterálních antikoagulancií na přípravek Rivaroxaban Zentiva*

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří užívají parenterální antikoagulancia, podávání parenterálního antikoagulancia ukončete a začněte léčbu přípravkem Rivaroxaban Zentiva v rozmezí 0 až 2 hodin před následujícím plánovaným podáním parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárního heparinu) nebo v době ukončení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

#### *Převedení z přípravku Rivaroxaban Zentiva na parenterálně podávaná antikoagulancia*

Ukončete užívání přípravku Rivaroxaban Zentiva a podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Rivaroxaban Zentiva.

#### *Zvláštní populace*

##### *Porucha funkce ledvin u dospělých*

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) naznačují, že jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Přípravek Rivaroxaban Zentiva je proto u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu  $< 15$  ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

- *Pro prevenci VTE* u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu není úprava dávky nutná u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) (viz bod 5.2).
- *K prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní*
  - u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutná úprava doporučené dávky (viz bod 5.2).
  - u pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance

kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin: doporučená dávka je 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) jednou denně (viz bod 5.2).

- *Pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci recidivující HŽT a PE*
  - není nutná úprava doporučené dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) (viz bod 5.2).
  - u pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté v době, kdy je doporučená dávka 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg rivaroxabanu (4 ml suspenze) jednou denně na 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží nad rizikem vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) je založeno na FK modelování a nebylo v těchto klinických podmínkách hodnoceno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
  - Je-li doporučená dávka 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

#### Porucha funkce ledvin u pediatrické populace:

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

#### Porucha funkce jater

Přípravek Rivaroxaban Zentiva je kontraindikován u pacientů s onemocněním jater, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s **klasifikací třídy B a C dle Childa a Pugh** [A1][MB/2] (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### Starší populace

Bez úpravy dávky (viz bod 5.2).

Riziko krvácení se s rostoucím věkem zvyšuje (viz bod 4.4).

#### Tělesná hmotnost

U dospělých bez úpravy dávky (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů je dávka stanovena na základě tělesné hmotnosti.

#### Pohlaví

Bez úpravy dávky (viz bod 5.2).

#### Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Rivaroxaban Zentiva může být zahájena u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze, nebo v ní může být u těchto pacientů pokračováno.

U pacientů podstupujících kardioverzi naváděnou transezofageální echokardiografií (TEE), kteří předtím nebyli léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Rivaroxaban Zentiva zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů získat potvrzení, že pacient užil přípravek Rivaroxaban Zentiva dle předpisu. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít

v úvahu zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantací stentu

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg rivaroxabanu (3 ml suspenze) jednou denně nebo 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) jednou denně v případě pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří souběžně užívali inhibitor P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u dětí ve věku 0 až < 18 let nebyla stanovena v indikacích jiných než léčba VTE a prevence recidivy VTE. Nejsou dostupné žádné údaje. Proto se u dětí mladších 18 let nedoporučuje používat v jiných indikacích, než je léčba VTE a prevence recidivy VTE.

Způsob podání

Přípravek Rivaroxaban Zentiva je určen pro perorální podání.

**Dávky 15 mg a 20 mg rivaroxabanu (3 ml a 4 ml suspenze) se musí užívat s jídlem (viz bod 5.2).**

Dávka 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) se musí užívat s vodou (s jídlem nebo bez jídla, viz bod 5.2).

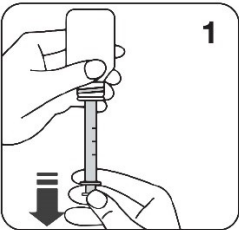
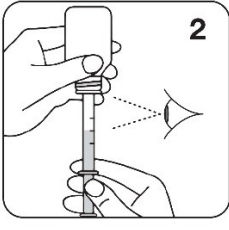
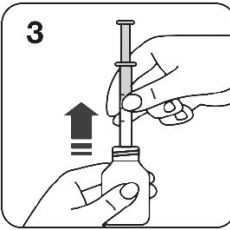
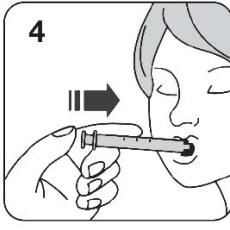
Tento léčivý přípravek se podává perorálně jako perorální suspenze „připravená k použití“ pomocí odměrné stříkačky pro perorální podání<sup>[A3]</sup><sup>[MB/4]</sup>. Může být podán přímo do úst nebo nanesen na lžici a poté spolknut.

Suspenzi lze také podat žaludečními sondami po potvrzení správného zavedení sondy do žaludku. Suspenze má být podána v malém množství vody žaludeční sondou, kterou je poté nutné propláchnout vodou (viz bod 6.6).

V případě, že pacient dávku ihned vyplivne nebo zvrací do 30 minut po podání dávky, je třeba podat novou dávku. Pokud však pacient zvrací více než 30 minut po dávce, dávka se nemá podávat znovu a další dávka má být podána podle plánu.

Návod k použití stříkačky pro perorální podání

Před každým použitím lahvičku protřepejte po dobu pěti sekund. Zkontrolujte předepsanou dávku.

			
1. Vložte injekční stříkačku do otvoru adaptéru na lahvičce a otočte lahvičku dnem	2. Zkontrolujte, zda v injekční stříkačce nejsou bubliny. Pokud ano, vyprázdněte ji	3. Otočte lahvičku zpět a vyjměte injekční stříkačku.	4. Tekutinu můžete dát pacientovi přímo do úst nebo ji nanést na lžici.

vzhůru. Poté píst pomalu stáhněte dolů na objem, který na dávku potřebujete.	zpět do lahvičky a krok 1 zopakujte. Znovu zkontrolujte dávku.		
5. Čištění: k čištění injekční stříkačky se doporučuje používat pouze studenou vodu z vodovodu.			

### 4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Ložiska nebo stavy, které jsou považovány za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, nedávno prodělaná operace mozku, míchy nebo oka, nedávno intrakraniální krvácení, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), deriváty heparinu (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancii (warfarinem, dabigatran-etexilátem, apixabanem atd.) s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).

Onemocnění jater, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně pacientů s cirhózou s klasifikací třídy B a C dle Childa a Puga (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu léčby se doporučuje pacienta klinicky sledovat v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby.

#### Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancii je třeba pacienty užívající přípravek Rivaroxaban Zentiva pečlivě sledovat na známky krvácení. U stavů se zvýšeným rizikem krvácení se doporučuje používat s opatrností. Pokud se objeví těžké krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Zentiva musí být ukončeno (viz bod 4.9).

V klinických hodnoceních bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem v porovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a urogenitální krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anemie. Proto může být kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anemie (viz bod 4.8).

U pacientů, jimž je Rivaroxaban Zentiva podáván pro prevenci VTE po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu lze sledování zajistit pravidelným fyzikálním vyšetřením pacientů, pečlivým sledováním stavu drenáže operační rány a pravidelným stanovováním hemoglobinu. Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba pátrat po místu krvácení.

Přestože léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou inhibice aktivity faktoru Xa (FXa) mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování nebo při urgentních chirurgických zákrocích (viz body 5.1 a 5.2).

#### Pediatrická populace

U dětí s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci CNS, jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1). Před léčbou rivaroxabanem a během ní je nutné pečlivě zhodnotit 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 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Přípravek Rivaroxaban Zentiva je proto u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) užívajících souběžně další léčivé přípravky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Rivaroxaban Zentiva používán s opatrností (viz bod 4.5).

Přípravek Rivaroxaban Zentiva se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost 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 Rivaroxaban Zentiva se nedoporučuje u pacientů, kteří souběžně užívají systémová azolová antimykotika (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp, a mohou tedy plazmatické koncentrace rivaroxabanu zvyšovat v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí, které souběžně užívají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Opatrnosti je třeba, pokud jsou pacienti souběžně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové choroby gastrointestinálního traktu lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5 a 5.1).

#### Jiné rizikové faktory krvácení

Podobně jako v případě jiných antitrombotik se použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané krvácivé poruchy,
- nekompenzovaná těžká arteriální hypertenze,
- jiné onemocnění gastrointestinálního traktu bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést

ke krvácivým komplikacím (např. idiopatické střevní záněty, ezofagitida, gastritida a gastroezofageální reflux),

- retinopatie na cévním podkladě,
- bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

#### Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální přínosy antitrombotické léčby musí být u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním zváženy oproti riziku krvácení v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban se nemá používat k tromboprolaxi u pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly u pacientů se srdečními chlopenními náhradami hodnoceny. Nejsou proto k dispozici žádné údaje podporující tvrzení, že rivaroxaban u této skupiny pacientů poskytuje odpovídající antikoagulaci. Léčba přípravkem Rivaroxaban Zentiva se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující rivaroxaban se nedoporučují u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s triple pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

#### Operace fraktury celkového proximálního femuru

Rivaroxaban nebyl z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby v intervenčních klinických hodnoceních u pacientů podstupujících operaci pro frakturu celkového proximálního femuru hodnocen.

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

Přípravek Rivaroxaban Zentiva se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

#### Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

K dispozici jsou klinické údaje z intervenčního klinického hodnocení, jehož primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti v této populaci jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). Nejsou k dispozici žádné údaje pro takové pacienty s anamnézou cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA).

#### Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při neuroaxiální anestezii (spinální/epidurální anestezii) nebo spinální/epidurální punkci u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací hrozí riziko epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo permanentní paralýzu. Riziko těchto

příhod může dále zvýšit pooperační použití dlouhodobých epidurálních katetrů nebo souběžné použití léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (např. necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud se zjistí neurologické potíže, je nutno urgentně stanovit diagnózu a zajistit léčbu. Před neuroaxiální intervencí musí lékař zvážit potenciální přínosy a rizika u pacientů na antikoagulační léčbě i u pacientů, kteří budou antikoagulační léčbu užívat v rámci tromboprolaxe. S použitím dávky 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

Ke snížení potenciálního rizika krvácení během souběžného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální/epidurální) anestezii nebo spinální punkci se bere v úvahu farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační účinek rivaroxabanu nízký (viz bod 5.2). Přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, však není znám a tuto skutečnost je třeba mít na paměti při zvažování naléhavosti diagnostických postupů.

Odstranění epidurálního katétru má být na základě obecných FK vlastností provedeno nejméně po době představující 2 poločasy, to je nejméně 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů, po posledním podání rivaroxabanu (viz bod 5.2). Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katétru.

Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se má odložit o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru během léčby rivaroxabanem u dětí. V takových případech léčbu rivaroxabanem ukončete a zvažte krátkodobě působící parenterální antikoagulantium.

#### Doporučení pro dávkování před invazivními výkony a chirurgickými výkony jinými, než je elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, a po nich

Pokud je nutný invazivní nebo chirurgický výkon, přípravek Rivaroxaban Zentiva má být vysazen nejméně 24 hodin před výkonem (je-li to možné a na základě klinického posouzení lékařem).

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku.

Léčba přípravkem Rivaroxaban Zentiva má být znovu zahájena po invazivním nebo chirurgickém výkonu co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

#### Starší populace

Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení (viz bod 5.2).

#### Dermatologické reakce

V souvislosti s používáním rivaroxabanu byly v rámci sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou výskytem těchto reakcí nejvíce ohroženi v rané fázi léčby: nástup reakce se ve většině případů objevuje během prvních týdnů léčby. Rivaroxaban musí být vysazen při prvním výskytu těžké kožní vyrážky (např. při jejím šíření, intenzifikaci a/nebo tvorbě puchýřů) nebo při jakémkoliv jiné známce hypersenzitivity spolu se slizničními ložisky.

#### Pomocné látky

*Propylenglykol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 37 mg propylenglykolu v jednom ml.

#### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v nejvyšší jednotlivé dávce (6 ml), což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### *Natrium-benzoát*

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

#### *Maltitol*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy tento léčivý přípravek nesmí užívat.

#### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jednom ml. Pacienti s dědičnou intolerancí fruktózy (HFI) nesmí tento léčivý přípravek užívat / tento léčivý přípravek jim nesmí být podán.

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

Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a upozornění uvedená v bodě 4.4 je třeba vzít v úvahu u pediatrické populace.

#### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Souběžné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému nebo 2,5násobnému zvýšení průměru AUC rivaroxabanu a k 1,7násobnému nebo 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$  rivaroxabanu s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Rivaroxaban Zentiva nedoporučuje u pacientů souběžně užívajících systémová azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory HIV proteázy. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory jak CYP3A4, tak 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) budou plazmatické koncentrace rivaroxabanu zvyšovat méně. Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za účinný inhibitor CYP3A4 a středně účinný inhibitor P-gp, vedle k 1,5násobnému zvýšení průměru AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení  $C_{max}$ . Interakce s klarithromycinem 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).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který je středně účinným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, vedl k 1,3násobnému zvýšení průměru AUC a  $C_{max}$  rivaroxabanu. Interakce s erythromycinem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.

U subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení průměru AUC rivaroxabanu a k 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$  v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0násobnému zvýšení AUC rivaroxabanu a k 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$ .

v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Účinek erythromycinu je aditivní k účinku poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně účinný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměru AUC rivaroxabanu a k 1,3násobnému zvýšení průměru  $C_{max}$ . 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 tomu, že jsou k dispozici pouze omezené údaje, dronedaron nemá být podáván souběžně s rivaroxabanem.

#### Antikoagulační přípravky

Po kombinovaném podání enoxaparinu (40mg jednorázová dávka) s rivaroxabanem (10mg jednorázová dávka) byl zjištěn aditivní účinek na inhibici FXa, a to bez dalších účinků na výsledky testů srážlivosti krve (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivňoval farmakokinetiku rivaroxabanu.

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti souběžně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

#### NSAID / inhibitory agregace trombocytů

Při souběžném podávání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo zjištěno klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Některé osoby však mohou mít silnější farmakodynamickou odezvu.

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce při souběžném podávání rivaroxabanu a 500 mg kyseliny acetylsalicylové.

Klopidogrel (úvodní dávka 300 mg, následovaná udržovací dávkou 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale v podskupině pacientů bylo pozorováno relevantní prodloužení doby krvácení, které nekorelovalo s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

U pacientů, jimž jsou souběžně podávány NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, je třeba postupovat s opatrností, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4).

#### SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě souběžného užívání s SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na trombocyty vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při souběžném užívání v klinickém programu rivaroxabanu byl ve všech léčebných skupinách pozorován numericky vyšší výskyt závažného i klinicky relevantního nezávažného krvácení.

#### Warfarin

Převedení pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0–3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0–3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hodnoty INR až 12), přičemž vliv na aPTT, inhibici FXa a endogenní potenciál trombinu (ETP) byl aditivní.

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během fáze převádění, lze použít testy inhibice FXa, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly warfarinem ovlivněny. Čtvrtý den po poslední

dávce warfarinu odrážely všechny testy (včetně stanovení PT, aPTT, inhibice FXa a ETP) pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky warfarinu během fáze převádění, lze použít měření INR při  $C_{\min}$  rivaroxabanu (24 hodin po předchozím užití rivaroxabanu), protože tento test je v tento okamžik rivaroxabanem ovlivněn minimálně.

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

#### Induktory CYP3A4

Souběžné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu průměru AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem jeho farmakodynamických účinků. Souběžné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 vyhnout, pokud není pacient pečlivě sledován na známky a příznaky trombózy.

#### Jiné souběžně podávané léčivé přípravky

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce při souběžném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy). Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje významné formy CYP, jako je CYP3A4.

Při dávce 10 mg rivaroxabanu (2 ml suspenze) nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní interakce s potravou (viz bod 4.2).

#### Laboratorní parametry

Parametry srážlivosti (například PT, aPTT, HepTest) jsou ovlivněny podle očekávání na základě mechanismu účinku rivaroxabanu (viz bod 5.1).

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

#### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je přípravek Rivaroxaban Zentiva v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

#### Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje od zvířat naznačují, že je rivaroxaban vylučován do mléka. Podávání přípravku Rivaroxaban Zentiva je během kojení tedy kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/nezahajovat léčbu.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání rivaroxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkaních nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

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

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence: méně častá) a závrať (frekvence: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, u nichž se tyto nežádoucí účinky objevily, nemají řídit vozidla, ani obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních klinických hodnoceních fáze 3 (viz tabulka 3).

Celkem bylo rivaroxabanu vystaveno 69 608 dospělých pacientů v devatenácti klinických hodnoceních fáze 3 a 488 pediatrických pacientů ve dvou klinických hodnoceních fáze 2 a dvou klinických hodnoceních fáze 3.

**Tabulka 3: Počet hodnocených pacientů, celková denní dávka a maximální trvání léčby v klinických hodnoceních fáze 3 u dospělých a dětských pacientů**

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální trvání léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence VTE u pacientů hospitalizovaných z interních příčin	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 Po nejméně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená na tělesnou hmotnost s cílem dosáhnout podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých s HŽT léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace 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, respektive 10 mg, podávaných souběžně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidogrel či tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/ICHDK	18 244	5 mg podávaných souběžně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných souběžně s ASA	42 měsíců

\*Pacienti, kteří byli vystaveni alespoň jedné dávce rivaroxabanu

\*\*Z klinického hodnocení VOYAGER PAD

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů, kteří užívali rivaroxaban, bylo krvácení (viz bod 4.4 a níže uvedený „Popis vybraných nežádoucích účinků“, tabulka 4). Nejčastěji hlášeným krvácením byla epistaxe (4,5 %) a gastrointestinální krvácení (3,8 %).

**Tabulka 4: Frekvence krvácivých příhod\* a anemie u pacientů vystavených rivaroxabanu v dokončených klinických hodnoceních fáze 3 u dospělých a dětí**

Indikace	Jakékoli krvácení	Anemie
Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence VTE u pacientů hospitalizovaných z interních příčin	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba HŽT, PE a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE 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 AKS	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/ICHDK	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientoroků <sup>#</sup>	0,74 na 100 pacientoroků*** <sup>#</sup>

\*Pro všechna klinická hodnocení rivaroxabanu byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny krvácivé příhody.

\*\*V klinickém hodnocení COMPASS byla nízká incidence anemie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\*Byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích příhod.

#Z klinického hodnocení VOYAGER PAD

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a dětí jsou shrnuty v tabulce 5 níže podle třídy orgánového systému (v MedDRA) a podle frekvence.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 5: Všechny nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů v klinických hodnoceních fáze 3 nebo v průběhu používání po uvedení na trh\* a u pediatrických pacientů ve dvou klinických hodnoceních fáze 2 a dvou klinických hodnoceních fáze 3**

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
anemie (vč. příslušných laboratorních parametrů)	trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) <sup>A</sup> , trombocytopenie			
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
	alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
závratě, bolest hlavy	cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
<b>Poruchy oka</b>				
oční krvácení (včetně krvácení do 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>				

gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nauzea, zácpa <sup>A</sup> , průjem, zvracení <sup>A</sup>	sucho v ústech			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				
Zvýšení hladin aminotransferáz	porucha funkce jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi <sup>A</sup> , zvýšení hladiny GGT <sup>A</sup>	žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením hladiny ALT nebo bez jejího zvýšení), cholestáza, hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození)		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				
pruritus (včetně vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	urtikarie		Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>				
bolest v končetinách <sup>A</sup>	hemartróza	krvácení do svalů		kompartment syndrom sekundárně v důsledku krvácení
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie <sup>B</sup> ), porucha funkce ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a urey v krvi)				renální selhání / akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfuzi, antikoagulancii indukovaná nefropatie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				

horečka <sup>A</sup> , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, astenie)	pocit indispozice (včetně malátnosti)	lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Vyšetření</b>				
	zvýšení hladiny LDH <sup>A</sup> , zvýšení hladiny lipázy <sup>A</sup> , zvýšení hladiny amylázy <sup>A</sup>			
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>				
pooperační krvácení (včetně pooperační anemie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z rány <sup>A</sup>		vaskulární pseudoaneurysma <sup>C</sup>		

A: pozorováno u prevence VTE u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby HŽT, PE a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen < 55 let

C: pozorováno jako méně časté u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS (po perkutánní koronární intervenci)

\*Ve vybraných klinických hodnoceních fáze 3 byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a po analýze těchto klinických hodnocení nebyl identifikován žádný nový nežádoucí účinek.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anemie. Znamky, příznaky a intenzita (včetně fatálního výsledku) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anemie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických hodnoceních bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem v porovnání s léčbou VKA mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení v urogenitálním traktu včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anemie. Vedle adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, může tedy být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinické relevance zjevného krvácení. Riziko krvácení může být zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené.

Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anemie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly hlášeny známé sekundární komplikace těžkého krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze, nebo nefropatie související s antikoagulancii. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

#### Pediatrická populace

### *Léčba VTE a prevence recidivy VTE*

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích týkajících se bezpečnosti ze dvou nezaslepených, aktivně kontrolovaných klinických hodnocení fáze 2 a fáze 3 u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let. Nález týkající se bezpečnosti byly obecně v různých věkových skupinách dětí mezi rivaroxabanem a komparátorem v podobné. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný profilu pozorovanému u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, ačkoli hodnocení je omezeno malým počtem pacientů.

U dětských pacientů byly v porovnání s dospělými častěji hlášeny bolest hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi časté, 11,7 %), epistaxe (velmi časté, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (časté, 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 % (časté) dospívajících žen po menarché. Trombocytopenie pozorovaná po uvedení přípravku na trh u dospělé populace byla v pediatrických klinických hodnoceních častá (4,6 %). Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů byly primárně mírné až střední intenzity.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili nežádoucí účinky 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 dávkou až 1 960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz bod „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě supratherapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu či vyšší u dospělých. U dětí však žádné údaje o supratherapeutických dávkách nejsou k dispozici.

Je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek rivaroxabanu pro dospělé, u dětí však není stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa).

V případě předávkování rivaroxabanem lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce.

### Léčba krvácení

Pokud u pacienta užívajícího rivaroxaban dojde ke krvácivým komplikacím, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí dle vhodnosti ukončit. Rivaroxaban má biologický poločas asi 5 až 13 hodin u dospělých. Poločas u dětí odhadnutý pomocí populačního farmakokinetického (popFK) modelování je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle intenzity a místa krvácení. Podle potřeby je možné použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u těžké epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhrada tekutin a zajištění hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anemii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení. V případě závažného krvácení je třeba konzultovat odborníka na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný (viz bod 5.1).

Neočekává se, že by protamin-sulfát či vitamin K ovlivňovaly antikoagulační účinek rivaroxabanu. U dospělých užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a nejsou žádné zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. Nejsou žádné zkušenosti s použitím těchto látek u dětí užívajících rivaroxaban. Použití systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban není podloženo ani vědeckými důkazy, ani zkušenostmi. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF01

#### Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější cestu 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 faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, a pokud je pro analýzu použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiná činidla mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej využívat pro jiná antikoagulancia. U pacientů podstupujících velký ortopedický chirurgický výkon se 5./95. percentil hodnoty PT (Neoplastin) za 2–4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohyboval v rozmezí hodnot 13 až 25 s (výchozí hodnoty před chirurgickým zákrokem byly 12 až 15 s).

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě HŽT a PE a k prevenci jejich recidivy se 5./95. percentil hodnoty PT (Neoplastin) za 2–4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohyboval v rozmezí hodnot 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a v rozmezí hodnot 15 až 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Při minimální koncentraci se 5./95. percentil pohyboval od 14 do 24 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8–16 hodin po užití tablety) a v rozmezí hodnot 13 až 20 s pro dávku 20 mg jednou denně (18–30 hodin po požití).

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace se 5./95. percentil hodnoty PT (Neoplastin) za 1–4 hodiny po užití tablety

(tedy v době maximálního účinku) pohyboval v rozmezí hodnot 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a v rozmezí hodnot 10 až 50 s u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně. Při minimální koncentraci (16–36 hodin po užití tablety) se 5./95. percentil pohyboval v rozmezí hodnot 12 až 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly v rozmezí hodnot 12 až 26 s.

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů (n = 22) byl hodnocen účinek jednorázové dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4faktorového PCC (II, VII, IX a X). Po podání 3faktorového PCC došlo ke snížení průměrné hodnoty PT při použití Neoplastinu přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut v porovnání s přibližně 3,5 sekundami pozorovanými u 4faktorového PCC. Naopak byl u 3faktorového PCC pozorován silnější a rychlejší celkový účinek na zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než u 4faktorového PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je sledování klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů inhibice aktivity faktoru Xa (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

PT (neoplastinové činidlo), aPTT a analýza inhibice aktivity Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickými koncentracemi. Korelace mezi inhibicí aktivity Xa a plazmatickými koncentracemi je lineární se směrnici blízkou hodnotě 1. Mohou se objevit individuální nesrovnalosti s vyššími nebo nižšími hodnotami inhibice aktivity Xa v porovnání s odpovídajícími plazmatickými koncentracemi. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné rutinní monitorování koagulačních parametrů. Pokud je to však klinicky indikováno, mohou být koncentrace rivaroxabanu měřeny kalibrovanými kvantitativními testy inhibice aktivity faktoru Xa v µg/l (rozmezí pozorovaných hodnot plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí viz tabulka 16 v bodě 5.2). Při použití testu inhibice aktivity Xa ke kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je třeba vzít v úvahu dolní mez kvantifikace. Nebyla stanovena žádná prahová hodnota pro příhody týkající se účinnosti nebo bezpečnosti.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### ***Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu***

Klinický program rivaroxabanu byl navržen k prokázání účinnosti rivaroxabanu při prevenci VTE, tedy proximální a distální hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících velký ortopedický chirurgický výkon na dolních končetinách. Přes 9 500 pacientů (7 050 totálních náhrad kyčelního kloubu a 2 531 totálních náhrad kolenního kloubu) bylo hodnoceno v kontrolovaných randomizovaných dvojité slepých klinických hodnoceních fáze 3 – programu RECORD.

Rivaroxaban 10 mg jednou denně podávaný ne dříve než 6 hodin po operaci byl porovnáván s enoxaparinem (40 mg jednou denně podávaným od 12 hodin před operací).

Ve všech třech klinických hodnoceních fáze 3 (viz tabulka 6) rivaroxaban významně snížil výskyt všech VTE (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická HŽT, nefatální PE a úmrtí) a závažných VTE (proximální HŽT, nefatální PE a úmrtí související s VTE), tedy předem stanovených primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů týkajících se účinnosti. Dále byl ve všech třech klinických hodnoceních výskyt symptomatického VTE (symptomatické HŽT, nefatální PE, úmrtí souvisejícího s VTE) u pacientů léčených rivaroxabanem nižší v porovnání s enoxaparinem.

V rámci hlavního cílového parametru týkajícího se bezpečnosti, závažného krvácení, byly pozorovány srovnatelné míry výskytu u pacientů léčených rivaroxabanem (10 mg) i enoxaparinem (40 mg).

**Tabulka 6: Účinnost a bezpečnost – výsledky z klinických hodnocení fáze 3**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Hodnocení a populace	4 541 pacientů podstupujících totální náhradu kyčelního kloubu			2 509 pacientů podstupujících totální náhradu kyčelního kloubu			2 531 pacientů podstupujících totální náhradu kolenního kloubu		
Dávka a trvání léčby po výkonu	Rivarox aban 10 mg jednou denně 35 ± 4 dny	Enoxap arin 40 mg jednou denně 35 ± 4 dny	p-hodn ota	Rivarox aban 10 mg jednou denně 35 ± 4 dny	Enoxap arin 40 mg jednou denně 12 ± 2 dny	p-hodn ota	Rivarox aban 10 mg jednou denně 12 ± 2 dny	Enoxap arin 40 mg jednou denně 12 ± 2 dny	p-hodn ota
Všechny VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,00 1	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,00 1	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,00 1
Závažný VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,00 1	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,00 1	9 (1,0%) (2,6 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptoma tický VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Závažná krvácení	6 (0,3 %)	2 < 0,001		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analýza poolovaných výsledků z klinických hodnocení fáze 3 potvrdila údaje získané v jednotlivých klinických hodnoceních týkající se snížení celkových případů VTE, závažných případů VTE a symptomatických případů VTE při užívání rivaroxabanu 10 mg jednou denně v porovnání s 40 mg enoxaparinu jednou denně.

Kromě programu RECORD fáze 3 byla provedena peregistrační, neintervenci, nezaslepená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů, kteří podstoupili velký ortopedický chirurgický výkon na kyčelním nebo kolenním kloubu. Účelem bylo porovnat rivaroxaban a ostatní farmakologické trombotické profylaxe (standard péče) v prostředí reálné klinické praxe. Symptomatické případy VTE se vyskytly u 57 (0,6 %) pacientů ve skupině užívající rivaroxaban (n = 8 778) a u 88 (1,0 %) pacientů dostávajících standardní léčbu (n = 8 635; HR 0,63; 95% CI: 0,43–0,91); populace pro hodnocení bezpečnosti). Závažné krvácení se vyskytlo u 35 (0,4 %) pacientů ze skupiny užívající rivaroxaban a u 29 (0,3 %) pacientů užívajících standardní léčbu (HR 1,10; 95% CI: 0,67–1,80). Výsledky byly tedy v souladu s výsledky pivotních, randomizovaných klinických hodnocení.

#### **Léčba HŽT, PE a prevence recidivující HŽT a PE**

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračovací léčbě akutní HŽT a PE a prevenci jejich recidivy.

Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3 (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice). Poté byla provedena předem definovaná poolovaná analýza klinických hodnocení Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech klinických hodnocení byla až 21 měsíců.

V klinickém hodnocení Einstein DVT byla u 3 449 pacientů s akutní HŽT hodnocena léčba HŽT a prevence recidivující HŽT a PE (pacienti, u nichž se vyskytla symptomatická PE, byli z tohoto klinického hodnocení vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3týdenní léčbě akutní HŽT byl podáván rivaroxaban v dávce 15 mg dvakrát denně. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V klinickém hodnocení Einstein PE byla u 4 832 pacientů s akutní PE hodnocena léčba PE a prevence recidivující HŽT a PE. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu 3 týdnů. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou klinických hodnocení Einstein DVT a Einstein PE byl srovnávaným léčebným režimem enoxaparin podávaný nejméně 5 dnů v kombinaci s antagonisty vitamínu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ( $\geq 2,0$ ). Léčba pokračovala antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

V klinickém hodnocení Einstein Extension byla u 1 197 pacientů s HŽT nebo PE hodnocena prevence recidivující HŽT a PE. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro VTE v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. Dávka rivaroxabanu 20 mg jednou denně byla porovnávána s placebem.

Klinická hodnocení Einstein DVT, PE a Extension využívala stejné předem definované primární a sekundární výsledky léčby týkající se účinnosti. Primárním výsledkem léčby týkajícím se účinnosti byl symptomatický, recidivující VTE definovaný jako složený ukazatel sestávající z recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE. Sekundární výsledek léčby týkající se účinnosti byl definovaný jako složený ukazatel sestávající z recidivující HŽT, nefatální PE a mortality ze všech příčin.

V klinickém hodnocení Einstein Choice byla u 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou HŽT a/nebo PE, kteří dokončili 6–12 měsíců antikoagulační léčby, hodnocena prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivující HŽT nebo PE. Pacienti s indikací pokračujícího podávání léčebných dávek antikoagulačních přípravků byli z klinického hodnocení vyloučeni. Léčba trvala až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián 351 dní). Byl porovnáván rivaroxaban 20 mg jednou denně a 10 mg jednou denně se 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně.

Primárním výsledkem léčby týkajícím se účinnosti byl symptomatický recidivující VTE definovaný jako složený ukazatel sestávající z recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE.

V klinickém hodnocení Einstein DVT (viz tabulka 7) prokázal rivaroxaban non-inferioritu v porovnání s enoxaparinem/antagonisty vitamínu K v rámci primárního výsledku léčby týkajícího se účinnosti ( $p < 0,0001$  (test non-inferiority); poměr rizik (HR): 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (test superiority)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární výsledek léčby týkající se účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s poměrem rizik 0,67 (95% CI: 0,47– 0,95) s nominální p-hodnotou  $p = 0,027$  ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 60,3 % pro průměrnou dobu léčby 189 dní a 55,4 % (plánovaná léčba 3 měsíce), 60,1 % (plánovaná léčba 6 měsíců) a 62,8 % (plánovaná léčba 12 měsíců). Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi dobou v cílovém terapeutickém rozmezí (TTR) v centru (INR rozmezí 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a incidencí recidivujícího VTE ( $p = 0,932$  pro interakci). V rozmezí největšího tercilu podle centra byl HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Míry incidence v rámci primárního výsledku léčby týkajícího se bezpečnosti (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) stejně jako sekundárního výsledku léčby týkajícího se bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byly podobné v obou léčebných skupinách.

**Tabulka 7: Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti z klinického hodnocení fáze 3 Einstein DVT**

Hodnocená populace	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávka a trvání léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 718
Symptomatický recidivující VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující HŽT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE / úmrtí, kde PE nelze vyloučit	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

<sup>a)</sup> Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně

<sup>b)</sup> Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita k stanovenému poměru rizik 2,0); HR: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (superiorita)

V klinickém hodnocení Einstein PE (viz tabulka 8) prokázal rivaroxaban non-inferioritu v porovnání s enoxaparinem/antagonistou vitamínu K v rámci primárního výsledku léčby týkajícího se účinnosti ( $p = 0,0026$  (test non-inferiority); HR: 1,123 (0,749–1,684)). Předem specifikovaný čistý klinický přínos (primární výsledek léčby týkající se účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), s nominální p-hodnotou = 0,275). Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí hodnot v průměru v 63 % času v rámci průměrné doby léčby 215 dní a v 57 % doby v rámci skupiny s 3měsíční léčbou, 62 % v rámci skupiny s 6měsíční léčbou a 65 % doby v rámci skupiny s 12měsíční léčbou. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a incidencí recidivujícího VTE ( $p = 0,082$  pro interakci). V nejvyšším tercilu v rámci centra byl HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Míry incidence primárního výsledku léčby týkajícího se bezpečnosti (závažných nebo klinicky relevantních nezávažných krvácivých příhod) byly lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2 412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty vitamínu K (11,4 % (274/2 405)). Incidence sekundárního výsledku léčby týkajícího se bezpečnosti (závažných krvácivých

příhod) byl nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (1,1 % (26/2 412)) než ve skupině enoxaparin/antagonisté vitamínu K (2,2 % (52/2 405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

**Tabulka 8: Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti z klinického hodnocení fáze 3 Einstein PE**

Hodnocená populace	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávka a trvání léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 413
Symptomatický recidivující VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující HŽT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a HŽT	0	2 (< 0,1 %)
Fatální PE / úmrtí, při němž PE nelze vyloučit	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné 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 s následným podáváním 20 mg jednou denně

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů se souběžným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiorita k předem specifikovanému HR 2,0); poměr rizik: 1,123 (0,749–1,684)

Byla provedena předem specifikovaná poolovaná analýza výsledků klinických hodnocení Einstein DVT a PE (viz tabulka 9).

**Tabulka 9: Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti z poolované analýzy klinických hodnocení fáze 3 Einstein DVT a Einstein PE**

Hodnocená populace	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávka a trvání léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 131
Symptomatický recidivující VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující HŽT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)

Symptomatická PE a HŽT	1 ( $< 0,1\%$ )	2 ( $< 0,1\%$ )
Fatální PE / úmrtí, při němž PE nelze vyloučit	15 ( $0,4\%$ )	13 ( $0,3\%$ )
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	388 ( $9,4\%$ )	412 ( $10,0\%$ )
Závažné krvácivé příhody	40 ( $1,0\%$ )	72 ( $1,7\%$ ) <sup>Y</sup>

a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů se souběžným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita k předem specifikovanému HR 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661–1,186)

Předem specifikovaný čistý klinický přínos (primární výsledek léčby týkající se účinnosti plus závažné krvácivé příhody) poolované analýzy byl hlášen s HR 0,771 ((95% CI: 0,614–0,967), nominální p-hodnota = 0,0244).

V klinickém hodnocení Einstein Extension (viz tabulka 10) byl rivaroxaban superiorní v porovnání s placebem v primárních a sekundárních výsledcích léčby týkající se účinnosti. U primárního výsledku léčby týkajícího se bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla nevýznamná numericky vyšší míra incidence u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně v porovnání s placebem. Sekundární výsledek léčby týkající se bezpečnosti (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně v porovnání s placebem.

**Tabulka 10: Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti klinického hodnocení fáze 3 Einstein Extension**

Hodnocená populace	1 197 pacientů pokračovalo v léčbě a prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu	
Dávka a trvání léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 nebo 12 měsíců n = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců n = 594
Symptomatický recidivující VTE*	8 ( $1,3\%$ )	42 ( $7,1\%$ )
Symptomatická recidivující PE	2 ( $0,3\%$ )	13 ( $2,2\%$ )
Symptomatická recidivující HŽT	5 ( $0,8\%$ )	31 ( $5,2\%$ )
Fatální PE / úmrtí, při němž PE nelze vyloučit	1 ( $0,2\%$ )	1 ( $0,2\%$ )
Závažné krvácivé příhody	4 ( $0,7\%$ )	0 ( $0,0\%$ )
Klinicky relevantní 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)

V klinickém hodnocení Einstein Choice (viz tabulka 11) byl v rámci primárního výsledku léčby týkajícího se účinnosti jak rivaroxaban 20 mg, tak rivaroxaban 10 mg superiorní v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg. Hlavní výsledek léčby týkající se bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg.

**Tabulka 11: Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti z klinického hodnocení fáze 3 Einstein Choice**

Hodnocená populace	3 396 pacientů pokračovalo v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně n = 1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně n = 1 127	ASA 100 mg jednou denně n = 1 131
Medián doby léčby [mezikvartilové rozpětí]	349 [189–362] dní	353 [190–362] dní	350 [186–362] dní
Symptomatický recidivující VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující HŽT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE / úmrtí, kde PE nelze vyloučit	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující VTE, IM, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující VTE nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	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)
- + rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR = 0,44 (0,27– 0,71),  $p = 0,0009$  (nominální hodnota)
- ++ rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR = 0,32 (0,18– 0,55),  $p < 0,0001$  (nominální hodnota)

Kromě programu EINSTEIN fáze 3 bylo provedeno prospektivní, neintervenční, nezaslepené kohortové klinické hodnocení (XALIA) s centrálním posuzováním výsledků léčby včetně recidivujícího VTE, závažného krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní HŽT za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační léčbou v klinické praxi.

Pro rivaroxaban byly míry výskytu závažného krvácení 0,7 %, recidivujícího VTE 1,4 % a úmrtí ze všech příčin 0,5 %. Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a poruchy funkce ledvin. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, je možné, že reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnily. Upravený poměr rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení byl 0,77 (95% CI: 0,40–1,50), pro recidivující VTE 0,91 (95% CI: 0,54–1,54) a pro úmrtí ze všech příčin 0,51 (95% CI: 0,24–1,07).

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

V peregistračním, neintervenčním klinickém hodnocení u více než 40 000 pacientů bez anamnézy nádorového onemocnění ze čtyř zemí byl rivaroxaban předepisován k léčbě nebo prevenci HŽT a PE. Míry výskytu příhod na 100 pacientoroků pro symptomatický/klinicky zjevný VTE / tromboembolické příhody vedoucí k hospitalizaci se pohybovaly od 0,64 (95% CI: 0,40–0,97) ve Velké Británii do 2,30 (95% CI: 2,11–2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s mírou výskytu příhod na 100 pacientoroků 0,31 (95% CI: 0,23–0,42) pro intrakraniální krvácení; 0,89 (95% CI: 0,67–1,17) pro gastrointestinální krvácení; 0,44 (95% CI: 0,26–0,74) pro urogenitální krvácení a 0,41 (95% CI: 0,31–0,54) pro ostatní krvácení.

#### ***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 pivotním, dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení ROCKET AF bylo 14 264 pacientům přiděleno buď 20 mg rivaroxabanu jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min), nebo warfarin titrovaný na cílové INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Medián doby užívání léčby byl 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců. 34,9 % pacientů bylo léčeno kyselinou acetylsalicylovou a 11,4 % bylo léčeno antiarytmiky třídy III včetně amiodaronu.

Rivaroxaban byl non-inferiorní v porovnání s warfarinem v rámci primárního složeného cílového parametru sestávajícího z cévní mozkové příhody a systémové embolie jiné než CNS. V populaci léčené podle protokolu se mozková příhoda nebo systémová embolie vyskytly u 188 pacientů léčených rivaroxabanem (1,71 % za rok) a 241 pacientů léčených warfarinem (2,16 % za rok) (HR 0,79; 95% CI: 0,66–0,96;  $p < 0,001$  pro non-inferioritu). Mezi všemi randomizovanými pacienty analyzovanými podle ITT se primární příhody vyskytly u 269 pacientů léčených rivaroxabanem (2,12 % za rok) a u 306 pacientů léčených warfarinem (2,42 % za rok) (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 ITT analýze jsou uvedeny v tabulce 12.

Mezi pacienty ve skupině s warfarinem byly hodnoty INR v terapeutickém rozmezí (2,0 až 3,0) průměrně v 55 % času (medián 58 %; mezikvartilní rozpětí 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil na úrovni TTR centra (čas v rozmezí cílového INR 2,0–3,0) ve stejně velkých kvartilech ( $p = 0,74$  pro interakci). V rámci nejvyššího kvartilu podle centra byl poměr rizik (HR) u rivaroxabanu versus warfarinu 0,74 (95% CI: 0,49–1,12).

Míry incidence pro hlavní výsledek léčby týkající se bezpečnosti (závažné a klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) byly podobné pro obě léčebné skupiny (viz tabulka 13).

**Tabulka 12: Výsledky týkající se účinnosti z klinického hodnocení fáze 3 ROCKET AF**

Hodnocená populace	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Výskyt příhod (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)  Výskyt příhod (100 pacientoroků)	HR (95% CI) p-hodnota, 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 úmrtí z cévních příčin	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 –1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS, úmrtí z cévních příčin a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Cévní mozková příhoda	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 13: Výsledky týkající se bezpečnosti z klinického hodnocení fáze 3 ROCKET AF**

Hodnocená populace	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní <sup>(a)</sup>		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Výskyt příhod (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)  Výskyt příhod (100 pacientoroků)	HR (95% CI) p-hodnota
Závažné a klinicky relevantní nezávažné 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 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 erytrocytů nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Nezávažné klinicky relevantní krvácivé příhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Úmrtí ze všech příčin	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

<sup>a)</sup> Populace pro hodnocení bezpečnosti, při užívání léčby

\* Nominálně signifikantní

Kromě klinického hodnocení fáze 3 ROCKET AF bylo provedeno prospektivní, jednoramenné, poregistrační, neintervenční, nezaslepené, kohortové klinické hodnocení (XANTUS) s centrálním posouzením výsledků léčby včetně tromboembolických příhod a významného krvácení. V klinické praxi bylo do klinického hodnocení zařazeno 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní za účelem prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo CNS. V klinickém hodnocení XANTUS bylo průměrné skóre CHADS2 1,9 a skóre HAS-BLED 2,0 v porovnání s průměrným skóre CHADS2 3,5 a HAS-BLED 2,8 v klinickém hodnocení ROCKET AF. Významné krvácení se vyskytlo u 2,1 pacientů na 100 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno u 0,2 pacientů na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení u 0,4 pacientů na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS byla zaznamenána u 0,8 pacientů na 100 pacientoroků.

Tato pozorování v klinické praxi jsou v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V poregistračním, neintervenčním klinickém hodnocení u více než 162 000 pacientů ze čtyř zemí byl rivaroxaban předepisován k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Výskyt příhod ischemické cévní mozkové příhody byl 0,70 pacientů (95% CI: 0,44–1,13) na 100 pacientoroků. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytovalo ve formě intrakraniálního krvácení u 0,43 pacientů (95% CI: 0,31–0,59) na 100 pacientoroků, gastrointestinálního krvácení u 1,04 pacientů (95% CI: 0,65–1,66) na 100 pacientoroků, urogenitálního krvácení u 0,41 pacientů (95% CI: 0,31–0,53) na 100 pacientoroků a jiného krvácení u 0,40 pacientů (95% CI: 0,25–0,65) na 100 pacientoroků.

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Prospektivní, randomizované, otevřené, multicentrické, explorační klinické hodnocení se zaslepeným hodnocením cílového parametru (X-VERT) bylo provedeno u 1 504 pacientů (neužívajících perorální antikoagula a předléčených) s nevalvulární fibrilací síní, u nichž byla plánovaná kardioverze. Účelem bylo porovnat rivaroxaban s VKA upraveným na dávku (randomizace 2 : 1) v rámci prevence kardiovaskulárních příhod. Byly prováděna kardioverze naváděná TEE (předléčení 1–5 dní) nebo konvenční kardioverze (předléčení nejméně tři týdny). Primární výsledek léčby týkající se účinnosti (všechny cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS,

infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a u 5 (1,0 %) pacientů ve skupině VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI: 0,15–1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní výsledek léčby týkající se bezpečnosti (významné krvácení) se objevil u 6 (0,6 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 998) a u 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s VKA (n = 499; RR 0,76; 95% CI: 0,21–2,67; populace pro hodnocení bezpečnosti). V tomto exploračním klinickém hodnocení byla prokázána srovnatelná účinnost a bezpečnost mezi skupinami léčenými rivaroxabanem a VKA v podmínkách kardioverze.

#### *Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu*

Randomizované, nezaslepené, multicentrické klinické hodnocení (PIONEER AF-PCI) bylo provedeno u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu v důsledku primárního aterosklerotického onemocnění. Cílem bylo porovnat bezpečnost dvou režimů rivaroxabanu a jednoho režimu VKA. Pacienti byli v poměru 1 : 1 : 1 náhodně přiřazeni k užívání léčby celkem trvající 12 měsíců. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byli vyloučeni.

Skupina 1 užívala 15 mg rivaroxabanu jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 užívala 2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. klopidogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízké dávky kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců a následně 15 mg rivaroxabanu (nebo 10 mg pro subjekty s clearance kreatininu 30–49 ml/min) jednou denně plus nízké dávky ASA. Skupina 3 užívala VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců a následně VKA s upravenou dávkou plus nízkou dávkou ASA.

Primární cílový parametr týkající se bezpečnosti, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 subjektů (15,7 %) ve skupině 1, 117 subjektů (16,6 %) ve skupině 2 a 167 subjektů (24,0 %) skupině 3 (HR 0,59; 95% CI: 0,47–0,76; p < 0,001 a HR 0,63; 95% CI: 0,50–0,80; p < 0,001). Sekundární cílový parametr (složený parametr sestávající z kardiovaskulárních příhod, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 subjektů (5,9 %) ve skupině 1, 36 subjektů (5,1 %) ve skupině 2 a 36 subjektů (5,2 %) ve skupině 3. Ve všech režimech s rivaroxabanem bylo u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu, prokázáno signifikantní snížení klinicky významných krvácivých příhod v porovnání s režimem obsahujícím VKA.

Primárním cílem klinického hodnocení PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje týkající se účinnosti (včetně tromboembolických příhod) jsou u této populace omezené.

#### **Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů**

Celkem 727 dětí s potvrzeným akutním VTE, z nichž 528 užívalo rivaroxaban, bylo hodnoceno v 6 nezaslepených, multicentrických pediatrických klinických hodnocení. Dávkování upravené na tělesnou hmotnost u pacientů od narození do věku méně než 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu podobné expozici pozorované u dospělých pacientů s HŽT léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně, jak bylo potvrzeno v klinickém hodnocení fáze 3 (viz bod 5.2).

Klinické hodnocení fáze 3 EINSTEIN Junior byl randomizované, aktivně kontrolované, nezaslepené multicentrické klinické hodnocení u 500 dětských pacientů (ve věku od narození do < 18 let) s potvrzeným akutním VTE. Jednalo se o 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 < 2 roky.

Indexová VTE byla klasifikována buď jako VTE související s centrálním žilním katétretem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině s komparátorem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině s komparátorem) a všechny ostatní včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve

skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině s komparátorem). Nejčastější indexovou trombózou u dětí ve věku 12 až < 18 let byla non-CVC-VTE u 211 dětí (76,4 %); u dětí ve věku 6 až < 12 let CVST u 48 dětí (47,5 %) a ve věku 2 až < 6 let byla CVST u 35 (50,7 %) dětí; a u dětí ve věku < 2 roky byla CVC-VTE u 37 (68,5 %) dětí. Ve skupině s rivaroxabanem nebyly žádné děti ve věku < 6 měsíců s CVST. U 22 pacientů s CVST se vyskytla infekce CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině s komparátorem).

VTE byla vyvolána perzistentními, přechodnými i jak perzistentními, tak přechodnými rizikovými faktory u 438 (87,6 %) dětí.

Pacienti užívali počáteční léčbu terapeutickými dávkami UFH, LMWH nebo fondaparinuxu po dobu nejméně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání buď dávky rivaroxabanu upravené podle tělesné hmotnosti, nebo do srovnávací skupinu (hepariny, VKA) po dobu hlavního léčebného období klinického hodnocení trvajících 3 měsíce (1 měsíc u dětí < 2 roky s CVC-VTE). Na konci hlavního léčebného období klinického hodnocení bylo zopakováno zobrazovací vyšetření, pomocí něž byla stanovena diagnóza ve výchozím stavu, pokud to bylo klinicky proveditelné. Hodnocenou léčbu bylo možné v tomto okamžiku ukončit, nebo v ní podle uvážení zkoušejícího bylo možné pokračovat celkem až 12 měsíců (u dětí < 2 roky s CVC-VTE až 3 měsíce).

Primárním výsledkem léčby týkajícím se účinnosti byl symptomatický recidivující VTE. Primárním výsledkem léčby týkajícím se bezpečnosti byla kombinace závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení (CRNMB). Všechny výsledky léčby týkající se účinnosti a bezpečnosti byly centrálně posuzovány nezávislou komisí zaslepenou pro přidělování léčby. Výsledky týkající se účinnosti a bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách [14 a 15 níže].[A5][MB/6]

Recidivující VTE se vyskytl ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a u 5 ze 165 pacientů ve skupině s komparátorem. Složený parametr sestávající ze závažného krvácení a CRNMB byl hlášen u 10 z 329 pacientů (3 %) léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 pacientů (1,9 %) léčených komparátorem. Čistý klinický přínos (symptomatický rekurentní VTE plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve skupině s komparátorem u 7 ze 165 pacientů. K normalizaci zátěže trombem při opakovaném zobrazovacím vyšetření došlo u 128 z 335 pacientů s léčbou rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině s komparátorem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami obecně podobná. Ve skupině s rivaroxabanem bylo 119 (36,2 %) dětí s jakýmkoliv krvácením objevujícím se při léčbě a ve skupině s komparátorem bylo 45 (27,8 %) takových dětí.

**Tabulka 14: Výsledky týkající se účinnosti na konci hlavního léčebného období**

<b>Příhoda</b>	<b>Rivaroxaban n = 335*</b>	<b>Komparátor n = 165*</b>
Recidivující VTE (primární výsledek léčby týkající se účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI: 0,4–3,0 %)	5 (3,0 %, 95% CI: 1,2–6,6 %)
Složená: symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení při opakování zobrazovacího vyšetření	5 (1,5 %, 95% CI: 0,6–3,4 %)	6 (3,6 %, 95% CI: 1,6–7,6 %)
Složená: symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakování zobrazovacího vyšetření	21 (6,3 %, 95% CI: 4,0–9,2 %)	19 (11,5 %, 95% CI: 7,3–17,4 %)

Normalizace při opakování zobrazovacího vyšetření	128 (38,2 %, 95% CI: 33,0–43,5 %)	43 (26,1 %, 95% CI: 19,8–33,0 %)
Složená: symptomatický recidivující VTE + 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 soubor pro analýzu, všechny děti, které byly randomizovány

**Tabulka 15: Výsledky týkající se bezpečnosti na konci hlavního léčebného období**

	<b>Rivaroxaban n = 329*</b>	<b>Komparátor n = 162*</b>
Složený: závažné krvácení + CRNMB (primární výsledek týkající se 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 související s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

\* SAF = soubor analýzy bezpečnosti, všechny děti, které byly randomizovány a obdržely alespoň 1 dávku hodnoceného přípravku.

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu byl mezi pediatrickou populací s VTE a dospělou populací s HŽT/PE do značné míry podobný, avšak podíl subjektů s jakýmkoli krvácením byl vyšší v pediatrické populaci s VTE v porovnání s dospělou populací s HŽT/PE.

#### *Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s triple pozitivitou*

V randomizovaném, nezaslepeném multicentrickém klinickém hodnocení, jehož zadavatelem byl zkoušející, se zaslepeným posouzením cílového parametru byl porovnáván rivaroxaban s warfarinem u pacientů s trombózou v anamnéze, kteří měli diagnostikovaný antifosfolipidový syndrom a vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivních ve všech 3 antifosfolipidových testech: na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Klinické hodnocení bylo po zařazení 120 pacientů ukončeno předčasně z důvodu příliš vysokého výskytu příhod u pacientů zařazených do ramene s rivaroxabanem. Průměrná délka sledování byla 569 dní. Randomizováno bylo 59 pacientů k užívání rivaroxabanu 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 k užívání warfarinu (INR 2,0–3,0). K tromboembolickým příhodám došlo u 12 % pacientů randomizovaných k užívání rivaroxabanu (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných k užívání warfarinu 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.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rivaroxabanem v prevenci tromboembolických příhod u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Absorpce

Následující informace jsou založeny na údajích získaných u dospělých.

Rivaroxaban se rychle vstřebává; maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) se objevuje 2–4 hodiny po užití tablety.

Bez ohledu na stav na lačno nebo po jídle je u dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu absorpce po perorálním podání téměř kompletní a biologická dostupnost po perorálním podání je vysoká (80–100 %). Užívání s jídlem neovlivňuje při dávce 2,5 mg a 10 mg AUC nebo  $C_{\max}$  rivaroxabanu. Dávky rivaroxabanu 2,5 mg a 10 mg lze užívat s jídlem i bez jídla.

Pro dávku 20 mg nalačno byla v důsledku snížené absorpce stanovena biologická dostupnost po perorálním podání 66 %. Při užití 20 mg rivaroxabanu s jídlem bylo pozorováno průměrné zvýšení AUC o 39 % v porovnání s léčivým přípravkem užitým nalačno, což naznačuje téměř úplnou absorpci a vysokou biologickou dostupnost po perorálním podání. Dávky 15 mg a 20 mg rivaroxabanu musí být užívány s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky 15 mg jednou denně nalačno. Dávky rivaroxabanu 10 mg, 15 mg a 20 mg po jídle prokázaly závislost na dávce. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí od 30 % do 40 %. Výjimku tvoří den výkonu a následující den, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Byl hlášen pokles AUC o 29 % a  $C_{\max}$  o 56% v porovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice se dále snižuje, pokud je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

### *Pediatrická populace*

Děti užívaly tablet nebo perorální suspenzi rivaroxabanu v průběhu krmení/jídla nebo těsně po něm s dávkou tekutinu, která zajistí spolehlivé podání dávky u dětí. Stejně jako u dospělých se po perorálním podání rivaroxabanu v podobě tablet nebo granulátu pro perorální suspenzi u dětí rychle vstřebává. Mezi lékovou formou tablety a granulát pro perorální suspenzi nebyly pozorovány rozdíly v rychlosti absorpce ani rozsahu absorpce. Nejsou k dispozici žádné údaje po intravenózním podání u dětí, absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí tedy není známa. Byl pozorován pokles relativní biologické dostupnosti se zvyšující se dávkou (v mg/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje omezení absorpce u vyšších dávek i v případě, že je přípravek užíván s jídlem.

Dávky 15 mg a 20 mg rivaroxabanu (3 ml a 4 ml suspenze) musí být užívány při krmení nebo při jídle (viz bod 4.2).

## Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny u lidí je vysoká, přibližně 92–95 %, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední,  $V_{ss}$  činí přibližně 50 litrů.

### *Pediatrická populace*

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

## Biotransformace a eliminace

U dospělých se z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky degradují, z čehož je polovina vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami přímo jako nezměněná léčivá látka v moči, hlavně prostřednictvím aktivní ledvinové sekrece.

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4, CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a hydrolyza amidových vazeb. Na základě *in vitro* experimentů je zřejmé, že rivaroxaban slouží jako substrát transportních proteinů – P-gp (P-glykoprotein) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou látky v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem k systémové clearance asi 10 l/h klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas asi 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezoována mírou absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se metabolismu u dětí. Nejsou k dispozici žádné FK údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Clearance odhadovaná pomocí populačního FK modelování u dětí (rozmezí věku 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a je možné ji popsat pomocí alometrické funkce, kde průměrná hodnota je 8 l/h pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg. Hodnoty geometrického průměru pro dispoziční poločasy ( $t_{1/2}$ ) odhadnuté pomocí populačního FK modelování klesají s klesajícím věkem a jsou v rozmezí hodnot 4,2 h u dospívajících do přibližně 3 h u dětí ve věku 2–12 let, 1,9 h u dětí ve věku 0,5 až < 2 roky a 1,6 h u dětí mladších 0,5 roku.

### Zvláštní populace

#### *Pohlaví*

U dospělých nebyl mezi muži a ženami žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice. Explorační analýza neodhalila relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu mezi dětmi mužského a ženského pohlaví.

#### *Starší populace*

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, s průměrnou hodnotou AUC přibližně 1,5krát vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a renální clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

#### *Různé váhové kategorie*

U dospělých měly extrémy v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava dávky není nutná. U dětí je dávka rivaroxabanu založena na tělesné hmotnosti. Explorační analýza neodhalila relevantní vliv podváhy nebo obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

#### *Rozdíly na základě etnického původu*

U dospělých nebyly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi etniky u pacientů z řad bělochů, Afroameričanů, Hispánců, Japonců nebo Číňanů. Explorační analýza v celkové pediatrické populaci neodhalila žádné relevantní rozdíly mezi etniky v expozici rivaroxabanu u dětí z Japonska, Číny nebo dětí Asijských z jiných zemí než Japonska a Číny.

#### *Porucha funkce jater*

Dospělí pacienti s cirhózou s mírnou poruchou funkce jater (s klasifikací třídy A dle Childa a Pugh) vykazovali pouze drobné změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobný nárůst AUC rivaroxabanu), výsledky byly téměř srovnatelné s odpovídající kontrolní skupinou zdravých jedinců. U pacientů s cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (s klasifikací třídy B dle Childa a Pugh) byla průměrná hodnota AUC rivaroxabanu významně zvýšena – 2,3krát v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky byla zvýšena 2,6násobně. U těchto pacientů došlo také ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 2,6násobně; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1násobně. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT tak měl strmější průběh.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s onemocněním jater, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou s klasifikací třídy B a C dle Childa a Pugh (viz bod 4.3).

Pro děti s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### *Porucha funkce ledvin*

U dospělých byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu korelující s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50–80 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4krát, u osob se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) poruchou funkce ledvin 1,5krát a u osob s těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin 1,6krát. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. V porovnání se zdravými dobrovolníky byla u osob s mírnou poruchou funkce ledvin celková inhibice faktoru Xa zvýšena 1,5krát, u osob se středně těžkou poruchou funkce ledvin 1,9krát a u osob s těžkou poruchou funkce ledvin 2,0krát; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát, respektive 2,4krát. Nejsou k dispozici žádné údaje pro pacienty s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban je u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min nutno používat s opatrností (viz bod 4.4).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí ve věku 1 rok nebo starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (rychlostí glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban jako prevenci VTE 10 mg jednou denně byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2–4 h a asi 24 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) byl 101 (7–273), respektive 14 (4–51) µg/l.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě akutní HŽT 20 mg jednou denně byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2–4 h a přibližně 24 hodin po dávce (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) byl 215 (22–535), respektive 32 (6–239) µg/l.

U pediatrických pacientů s akutním VTE užívajících rivaroxaban v dávce upravené na tělesnou hmotnost, která vedla k expozici podobné expozici u dospělých pacientů s HŽT užívajících dávku 20 mg jednou denně, je geometrický průměr koncentrace (90% interval) v době odběru vzorků představující maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu uveden v tabulce 16.

**Tabulka 16: Souhrnná statistika (geometrický průměr (90% interval)) plazmatických koncentrací rivaroxabanu v ustáleném stavu (µg/l) podle režimu dávky 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>				
2,5–4 h po dávce	17 1	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 h po dávce	15 1	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 roky</b>		
2,5–4 h po dávce	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 h po dávce	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c. –n.c.)		
<b>Třikrát denně</b>	<b>n</b>	<b>2 až &lt; 6 let</b>	<b>n</b>	<b>Narození až &lt; 2 roky</b>	<b>n</b>	<b>0,5 až &lt; 2 roky</b>	<b>n</b>	<b>Narození až &lt; 0,5 roku</b>
0,5–3 h po dávce	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	1 3	114,3 (22,9–346)	1 2	108,0 (19,2–320)
7–8 h po dávce	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	1 2	21,4 (10,5–65,6)	1 1	16,1 (1,03–33,6)

n.c. = nepočítáno

Hodnoty pod dolní mezí kvantifikace (LLOQ) byly nahrazeny 1/2 LLOQ pro statistické výpočty (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podávání širokého rozmezí dávek (5–30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika FD cílovými parametry (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest). Vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu  $E_{max}$ . U PT byly údaje lépe vyjádřeny pomocí lineárního ohraničeného modelu. Hodnoty PT se významně lišily v závislosti na použitých činidlech. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT přibližně 13 sekund a směrnice byla přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledek FK/FD analýz ve klinických hodnoceních fáze 2 a 3 byl v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny chirurgickým výkonem, následkem toho byl zjištěn rozdíl směrnice křivky koncentrace-PT v den po výkonu a v ustáleném stavu.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku v jiných indikacích než léčba VTE a prevence recidivy VTE.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a juvenilní toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studii toxicity při opakovaném podání byly způsobeny hlavně zesílenou farmakologickou aktivitou rivaroxabanu. Při klinicky relevantních úrovních expozice byly u potkanů pozorovány zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. hemoragickými komplikacemi). V klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryonální a fetální toxicita (post-implantační ztráta, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt malformací a také placentárních změn. V prenatalních a postnatalních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

Rivaroxaban byl testován u juvenilních potkanů do až 3měsíční léčby od 4. dne po narození. Bylo prokázáno zvýšení výskytu periinsulárního krvácení nesouvisejícího s dávkou. Nebyla pozorována žádná toxicita cílových orgánů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Xanthanová klovatina  
Propylenglykol (E1520)  
Natrium-benzoát (E211)  
Kalium-sorbát  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Sukralóza  
Xylitol  
Roztok maltitolu (E965)  
Glycerol (E422)  
Sorbitol, tekutý (nekrystalizující) (E420)  
Monohydrát kyseliny citronové  
Natrium-lauryl-sulfát  
Voda, čištěná  
Jahodové aroma RS1 (propylenglykol, přírodně identické aromatické látky, přírodní aromatické látky)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička: 2 roky  
Spotřebujte do 100 dní po prvním otevření.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

Typ balení: lahvička z jantarově zbarveného skla s dětským bezpečnostním uzávěrem (PP) s těsnicí vložkou (LDPE).

System uzávěru nádoby je vybaven 5ml stříkačkou pro perorální podání (PP tělo, LDPE píst) a zalisovaným LDPE adaptérem pro odstupňované dávkování 2, 3 a 4 ml.

Velikost balení: 1× 200 ml

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Suspenzi lze také podat žaludečními sondami po potvrzení správného zavedení sondy do žaludku. Suspenze má být podána v malém množství vody žaludeční sondou, kterou je poté nutné propláchnout vodou (viz bod 6.6). Protože vstřebávání rivaroxabanu závisí na místě uvolnění léčivé látky, je třeba zabránit podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, neboť by mohlo dojít ke snížení absorpce a následně snížení expozice léčivé látky.

Po podání musí být žaludeční sonda propláchnuta vodou.

Po podání dávky 15 mg nebo 20 mg (3 nebo 4 ml suspenze) musí neprodleně následovat enterální výživa. Enterální výživa není nutná neprodleně po podání dávky 10 mg (2 ml suspenze)

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

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

16/564/22-C

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

Datum první registrace: 13. 8. 2024

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

13. 8. 2024