

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xiltess 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Kulatá bikonvexní hnědá potahovaná tableta s označením E844 na jedné straně a bez označení na druhé straně o průměru přibližně 9,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí

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

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence 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 s tělesnou hmotností více než 50 kg po nejméně 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých*

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

Léčba přípravkem Xiltess by měla 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 by měl okamžitě užít přípravek Xiltess a pokračovat následující den v doporučeném dávkování jednou denně. Dávka nemá být zdvojnásobena během téhož dne, aby byla nahrazena vynechaná dávka.

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

Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní HŽT nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří

týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba a prevence HŽT a PE. Krátkodobou léčbu (alespoň 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 alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující HŽT nebo PE pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující HŽT nebo PE v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xiltess 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xiltess 20 mg jednou denně.

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

	Časové období	Dávkování	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující HŽT a PE	Den 1-21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující HŽT a PE	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Na podporu změny dávky z 15 mg na 20 mg po 21. dni je k dispozici první 4týdenní balení rivaroxabanu pro léčbu HŽT/PE pro zahájení léčby (prodávané pod různými obchodními názvy).

Pokud dojde k vynechání dávky během léčebné fáze 15 mg dvakrát denně (1.-21. den), má pacient užít přípravek Xiltess co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xiltess denně. V tomto případě mohou být užity dvě 15mg tablety najednou. Pacient má pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během léčebné fáze jednou denně, má pacient užít přípravek Xiltess co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka nemá být zdvojnásobena během téhož dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

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

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

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

- Tělesná hmotnost **50 kg nebo více**: doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Toto je maximální denní dávka.
- Tělesná hmotnost **od 30 do 50 kg**: doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Toto je maximální denní dávka.
- U pacientů s tělesnou hmotností **nižší než 30 kg** viz Souhrn údajů o přípravku granulí pro přípravu perorální suspenze obsahující rivaroxaban.

Tělesnou hmotnost dítěte je třeba sledovat a dávku pravidelně přehodnocovat, aby se udržela výše terapeutické dávky. Úprava dávky by měla být provedena pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Léčba u dětí a dospívajících má pokračovat alespoň 3 měsíce. Pokud je to klinicky nezbytné, může být léčba prodloužena až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Po 3 měsících je třeba na individuální bázi vyhodnotit poměr přínos/riziko pokračování léčby a vzít přitom v úvahu riziko recidivující trombózy oproti riziku potenciálního krvácení.

Pokud se dávka vynechá, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve po tomto zjištění, avšak pouze v tentýž den. Pokud to není možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat následující plánovanou dávkou. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

#### *Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xiltess*

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace:  
VKA je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xiltess zahájit při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR)  $\leq 3,0$ .
- Léčba HŽT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy u pediatrických pacientů:  
léčbu VKA je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xiltess zahájit při hodnotě INR  $\leq 2,5$ .

Při převodu pacientů z VKA na přípravek Xiltess, budou po užití přípravku Xiltess hodnoty INR falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xiltess validní, a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

#### *Převod z přípravku Xiltess na antagonisty vitamínu K (VKA)*

Během přechodu z přípravku Xiltess na VKA existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na jiná antikoagulantia by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Xiltess může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Xiltess na VKA mají být tito antagonisté podáváníi současně, dokud není hodnota INR  $\geq 2,0$ . Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu má být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Xiltess, tak VKA, nemá být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku Xiltess. Jakmile je přípravek Xiltess vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

#### *Pediatrická populace:*

Je nutné, aby děti převáděné z přípravku Xiltess na VKA pokračovaly v užívání přípravku Xiltess ještě 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech současného podávání je třeba stanovit hodnotu INR před další plánovanou dávkou přípravku Xiltess. Doporučuje se, aby současné podávání přípravku Xiltess a VKA pokračovalo do doby, než INR dosáhne hodnoty  $\geq 2,0$ . Jakmile bude přípravek Xiltess vysazen, lze INR spolehlivě vyhodnotit 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

#### *Převod z parenterálních antikoagulantů na přípravek Xiltess*

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulantia, přerušte podávání parenterálního antikoagulantia a začněte léčbu přípravkem Xiltess v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než má dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

#### *Převod z přípravku Xiltess na parenterální antikoagulantia*

Ukončete užívání přípravku Xiltess a podejte první dávku parenterálního antikoagulantia v čase, kdy má být užita další dávka přípravku Xiltess.

#### Speciální populace

##### Porucha funkce ledvin

###### Dospělí:

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Přípravek Xiltess je proto u těchto pacientů nutno užívat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu  $< 15$  ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) poruchou funkce ledvin platí následující doporučení pro dávkování:

- Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- Pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci recidivující HŽT a PE: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).  
Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min), (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace:

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

#### Porucha funkce jater

Přípravek Xiltess je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, která je spojena s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child Pugh B a C (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

#### Starší pacienti

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

#### Tělesná hmotnost

U dospělých dávky bez úprav (viz bod 5.2)

U pediatrických pacientů je dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

#### Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Léčba přípravkem Xiltess může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze.

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xiltess 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 užíval přípravek Xiltess, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je třeba vzít v úvahu zavedené doporučené pokyny pro antikoagulační léčbu u 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 jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30-49 ml/min]) současně s inhibítorem 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 v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní stanovena. Žádné jiné údaje nejsou k dispozici. Z toho důvodu se přípravek nedoporučuje k použití u dětí mladších 18 let v jiné indikaci, než je léčba VTE a prevence recidivy VTE.

### Způsob podání

#### Dospělí

Perorální podání.

Tablety přípravku Xiltess 20 mg se mají užívat s jídlem (viz bod 5.2).

#### *Rozdrcení tablet*

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xiltess těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Po podání rozdrcené potahované tablety přípravku Xiltess 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Rozdrcená tableta může být také podána gastrickou sondou (viz body 5.2 a 6.6).

### Děti a dospívající s tělesnou hmotností více než 50 kg

Přípravek Xiltess je určen k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, aby tabletu spolkli vcelku a zapili ji tekutinou. Musí se také užívat s jídlem (viz bod 5.2). Tablety se mají užívat v intervalu přibližně 24 hodin.

Pokud pacient dávku okamžitě vyplivne nebo do 30 minut po jejím podání zvrací, je třeba podat novou dávku. Jestliže však pacient zvrací více než 30 minut po užití dávky, nová dávka se podávat nemá a další dávku má pacient užít, jak bylo předepsáno.

Tablety se nesmí dělit s cílem podat pacientovi jen část dávky obsažené v tabletě.

#### *Rozdrcení tablet*

Pro pacienty, kteří nemohou spolknout celou tabletu, je třeba použít granule pro přípravu perorální suspenze obsahující rivaroxaban.

Pokud perorální suspenze není dostupná ihned, kdy jsou předepsány dávky 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu, lze je podat rozdrcením 15mg nebo 20mg tablety a jejím smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcená tableta může být podána nazogastickou nebo žaludeční sondou (viz body 5.2 a 6.6).

## **4.3 Kontraindikace**

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze 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, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), orálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), se nedoporučuje, 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 katetru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou s klasifikací Child Pugh B a C (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 antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Xiltess mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xiltess je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může být 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 po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

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

##### Pediatrická populace

Existují jen omezené údaje o dětech s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci CNS (viz bod 5.1). Před léčbou a během léčby rivaroxabanem je třeba pečlivě vyhodnocovat 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 Xiltess je 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 4.2 a 5.2).

Přípravek Xiltess musí být používán s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Přípravek Xiltess se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň 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 Xiltess se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory současně obou systémů CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5). U dětí podstupujících souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní

srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

#### 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
- léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé střevní onemocnění, esofagitida, gastritida a gastroesofageální refluxní choroba)
- cévní retinopatie
- bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze

#### Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním 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 by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že rivaroxaban poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xiltess se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí 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.

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

Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U pacientů s cévní mozkovou příhodou/transzitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Přípravek Xiltess 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.

#### Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální / epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci,

nebo současné použití léčivých přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například 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 lékař zváží potenciální přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii nebo u pacientů, kterým bude podána antikoagulační léčba v rámci tromboprolaxe. S použitím 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo spinální punkci se bere v úvahu farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katetru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační účinek rivaroxabanu nízký (viz bod 5.2). Avšak přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, není znám, a tuto skutečnost je třeba zvážit s ohledem na naléhavost diagnostického postupu.

Pro odstranění epidurálního katétru a na základě obecných farmakokinetických charakteristik by po posledním podání rivaroxabanu měl uplynout alespoň dvojnásobek poločasu, tj. alespoň 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů (viz bod 5.2). Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru. Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin. O načasování zavedení nebo odstranění neuroaxiálního katetru u dětí užívajících rivaroxaban nejsou k dispozici žádné údaje. V těchto případech je třeba rivaroxaban vysadit a zvážit krátkodobě působící parenterální antikoagulancia.

#### Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, má být přípravek Xiltess 20 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku. Léčba přípravkem Xiltess má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

#### Starší pacienti

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

#### Kožní reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly hlášeny po uvedení přípravku na trh závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou nejvíce ohroženi výskytem těchto reakcí v rané fázi léčby: nástup reakce se objevil ve většině případů během prvních týdnů léčby.

Rivaroxaban musí být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. při jejím šíření, intenzifikaci a/nebo tvorbě puchýřů), nebo jakýchkoli jiných příznaků přecitlivělosti ve spojení s lézemi sliznice.

#### Informace o pomocných látkách

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

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

Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. Údaje o níže uvedených interakcích byly zjištěny u dospělých; u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění v bodě 4.4.

#### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému / 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty  $C_{max}$ , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xiltess nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je



ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst  $C_{max}$ . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně silně inhibuje CYP3A4 a P-gp, způsobuje 1,3násobný nárůst středních hodnot AUC a  $C_{max}$  rivaroxabanu. Interakce s erythromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin vedlo podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu  $C_{max}$  ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v  $C_{max}$  ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození (viz bod 4.4).

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

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

#### Antikoagulancia

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg, jednorázová dávka) s rivaroxabanem (10 mg, jednorázová dávka) byl zjištěn aditivní vliv na inhibici faktoru Xa, a to bez dalších účinků na výsledky testů srážení krve (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivňoval farmakokinetiku rivaroxabanu.

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

#### NSAID/inhibitory agregace trombocytů

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

Žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové.

Klopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale u části populace pacientů došlo k relevantnímu nárůstu doby krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

Postupovat opatrně je třeba, pokud jsou pacienti současně léčeni NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, 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 současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při současném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla u všech léčebných skupin pozorována numericky vyšší četnost závažného i méně závažného klinicky významného krvácení.

## Warfarin

Konverze pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) vedla ke zvýšení protrombinového času/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hladiny INR až 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a potenciál endogenního trombinu byly aditivní.

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během fáze konverze, mohou být použity testy aktivity anti-faktoru Xa, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly ovlivněny warfarinem. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu odráží všechny testy (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky warfarinu během fáze převodu, může být použito měření INR při  $C_{\min}$  rivaroxabanu (24 hodin po předchozím užití rivaroxabanu), protože tento test je v tento okamžik minimálně ovlivněný rivaroxabanem.

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

## Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné 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 vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli známým a příznakům trombózy.

## Jiné současně podávané léky

Žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném 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 izoformy CYP jako je CYP3A4.

## Laboratorní parametry

Parametry srážení krve (například PT, aPTT, Heptest) jsou ovlivněny podle očekávání na základě mechanismu působení rivaroxabanu (viz bod 5.1).

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

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly u těhotných žen 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 Xiltess kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

### Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly u kojících žen stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je rivaroxaban vylučován do mléka. Proto je podávání přípravku Xiltess během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání rivaroxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech 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 výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté), (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, nemají řídit vozidla a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 pediatrických pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6097	10 mg	39 dnů
Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6790	Den 1-21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíc
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku do méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti 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	7750	20 mg	41 měsíc
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu AKS	10225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s ASA plus klopido-grel nebo tiklopidin	31 měsíc
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíce

\* Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

Nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky u pacientů, kteří dostávali rivaroxaban, bylo krvácení (viz bod 4.4 a níže uvedený „Popis vybraných nežádoucích účinků“), (tabulka 2). Nejčastěji hlášeným krvácením byla epistaxe (4,5 %) a gastrointestinální krvácení (3,8 %).

**Tabulka 2: Četnost příhod krvácení\* a anémie u dospělých a pediatrických pacientů vystavených rivaroxabanu v dokončených studiích fáze III**

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku do méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace 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/PAD	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 všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

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

<sup>#</sup> Ze studie VOYAGER PAD.

#### Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle orgánové klasifikace (MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti 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 ( $< 1/10\ 000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

**Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání\* a u pediatrických pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III**

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				

Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) <sup>A</sup> , 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, bolesti 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>				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa <sup>A</sup> , průjem, <u>zvracení</u> <sup>A</sup>	Sucho v ústech			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				

Zvýšení transamináz	Porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi <sup>A</sup> , zvýšení GGT <sup>A</sup>	Žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení), cholestáza, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození)		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>				
Bolest v končetinách <sup>A</sup>	Hemartroza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie <sup>B</sup> ), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi, nefropatie související s antikoagulancii
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Horečka <sup>A</sup> , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém <sup>A</sup>		
<b>Vyšetření</b>				
	Zvýšení hladiny LDH <sup>A</sup> , lipázy <sup>A</sup> , amylázy <sup>A</sup>			
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>				

Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran <sup>A</sup>		Cévní pseudoaneurysma <sup>C</sup>		
---	--	------------------------------------	--	--

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let

C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

\* Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem specifikovaný selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení. Riziko krvácení může být zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo.

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 anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

### Pediatrická populace

#### *Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE*

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících vychází z údajů o bezpečnosti ze dvou otevřených, aktivním přípravkem kontrolovaných studií fáze II a jedné otevřené, aktivním přípravkem kontrolované studie fáze III, jichž se účastnili pediatričtí pacienti ve věku od narození do méně než 18 let. Zjištění týkající se bezpečnosti byla u rivaroxabanu a srovnávacího přípravku ve skupinách s různým pediatrickým věkem zpravidla podobná. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když toto hodnocení bylo omezeno nízkým počtem pacientů.

U pediatrických pacientů byly bolest hlavy (velmi častá, 16,7 %), horečka (velmi častá, 11,7 %), epistaxe (velmi častá, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (častá, 1,5 %), zvýšená hladina bilirubinu (častá, 1,5 %) a zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu (méně častá, 0,7 %) hlášeny ve srovnání s dospělými častěji. Stejně jako u dospělé populace byla u 6,6 % (časté) dospívajících ženského pohlaví po menarché pozorována menorragie. Trombocytopenie, pozorovaná u dospělé populace po uvedení přípravku na trh, byla v pediatrických klinických studiích častá (4,6 %). Nežádoucí účinky byly u pediatrických pacientů převážně mírné až středně závažné.

### 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 podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se u dospělých očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších, u dětí však nejsou ve vztahu k vyšším než terapeutickým dávkám k dispozici žádné údaje.

Pro dospělé je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonistující farmakodynamický účinek rivaroxabanu, ta však nebyla ověřena u dětí (viz Souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce v případě předávkování rivaroxabanem.

### Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí, odhadovaný pomocí modelu populační analýzy farmakokinetiky (popPK), je kratší (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty. Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonistuje 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 u 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).

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U dospělých užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. U dětí užívajících rivaroxaban nejsou s použitím těchto látek žádné zkušenosti. Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotické látky, 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 vznik trombinu i vytváření trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

#### Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je pro test použit Neoplastin. Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno stanovit v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě HŽT a PE a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnižší hodnoty se v 5/95 percentilu pohybovaly od 14 do 24 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8-16 hodin po požití) a od 13 do 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 v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 1-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a od 10 do 50 s u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n=22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4faktorového PCC (II, VII, IX a X). 3faktorový PCC redukoval průměrnou hodnotu PT času (protrombinového času) při použití Neoplastinu přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání s přibližně 3,5 sekundy pozorovanými u 4faktorového PCC. Naproti tomu, 3faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na reverzní změny generace endogenního trombinu než 4faktorový 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 běžné klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Hodnoty PT (reagensium Neoplastin), aPTT a testu anti-Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickou koncentrací. Korelace mezi anti-Xa a plazmatickou koncentrací je lineární a hodnota sklonu se blíží 1. Ve vztahu k odpovídající plazmatické koncentraci se mohou vyskytnout individuální nesrovnalosti s hodnotou anti-Xa vyšší nebo nižší. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné pravidelně sledovat koagulační parametry. Je-li to však klinicky indikováno, lze koncentraci rivaroxabanu měřit kalibrovaným kvantitativním testem anti-Xa v  $\mu\text{g/l}$  (viz tabulka 13 v bodě 5.2, která uvádí rozmezí plazmatických koncentrací rivaroxabanu pozorovaných u dětí). Je-li ke kvantifikaci plazmatické koncentrace rivaroxabanu u dětí použit test anti-Xa, je nutné vycházet z dolního limitu kvantifikace. Prahová hodnota pro příhody související s účinností nebo bezpečností nebyla stanovena.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní*

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

V pivotní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14264 pacientů přiřazeno buď do léčby rivaroxabanem 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíc.

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

V porovnání s warfarinem dosáhl rivaroxaban non-inferiority co do primárního kompozitního cílového ukazatele cévní mozkové příhody a systémové embolizace nepostihující CNS. U populace „per protocol“ (dle protokolu) v období sledování „on treatment“ (po dobu léčby), se cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace vyskytla u 188 pacientů na rivaroxabanu (1,71 % za rok) a u 241 pacienta na warfarinu (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 cílový parametr vyskytl u 269 pacientů na rivaroxabanu (2,12 % za rok) a u 306 pacientů na warfarinu (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 sekundárních cílových ukazatelů v pořadí, jak byly testovány v ITT analýze, jsou ukázány v tabulce 4.

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % doby (median 58 %; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech ( $p = 0,74$  pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu byl poměr rizik (HR) rivaroxaban versus warfarin 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).

Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 5).

**Table 4: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF**

Studovaná populace	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)	HR (95% CI) hodnota p
Dávkování	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	
Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS, vaskulární úmrtí 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 embolizace nepostihující 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
------------------	---------------	---------------	------------------------------

**Table 5: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF**

Studovaná populace	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)	HR (95% CI) hodnota p, test pro superioritu
Dávkování	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	
Závažné a méně závažné klinicky významné příhody krvácení	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Závažné příhody krvácení	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 do kritického orgánu*	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
Transfúze 2 nebo více jednotek erytrocytů nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Méně závažné klinicky významné krvácivé příhody	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Úmrtí z jakékoli příčiny	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) "Safety" populace, „on treatment“ (populace, ve které byla hodnocena bezpečnost, po dobu léčby)

\* Nominálně významné

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, peregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících tromboembolické příhody a závažné krvácení u 6704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS<sub>2</sub> skóre bylo 1,9 a HAS-BLED skóre bylo 2,0 ve studii XANTUS v porovnání s průměrným CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. Výskyt závažného

krvácení činil 2,1 na 100 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 pacientoroků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní u více než 162 000 pacientů ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro ischemickou cévní mozkovou příhodu byla 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností na 100 pacientoroků 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) pro intrakraniální krvácení, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) pro gastrointestinální krvácení, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) pro urogenitální krvácení a 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) pro ostatní krvácení.

#### Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty nebo předléčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovaných ke kardioverzi, srovnávající rivaroxaban s adjustovanou dávkou VKA (randomizovaných v poměru 2:1) v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly sledovány buď kardioverze s provedenou TEE (1-5 dnů léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny léčby). Primární cíl účinnosti (všechny CMP, transitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) nastal u 5 (0,5 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientů léčených VKA (n=492; RR 0,5; CI 0,15-1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=988) a u 4 (0,8 %) pacientů léčených VKA (n=499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; safety populace). Tato analytická studie ukázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami s rivaroxabanem a VKA v případě kardioverze.

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

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů s rivaroxabanem a jednoho režimu s VKA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1: 1 pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze byli vyloučeni.

Skupina 1 byla léčena 15 mg rivaroxabanu jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30-49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 byla léčena 2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. 75 mg klopidogrelu [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následoval rivaroxaban 15 mg (nebo 10 mg u pacientů s clearance kreatininu 30-49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 byla léčena adjustovanou dávkou VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala adjustovaná dávka VKA plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní parametr, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a 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 parametr (kompozit kardiovaskulárních příhod: CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) pacientů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů s rivaroxabanem vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem s VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu. Hlavním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) u této populace jsou omezené.

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

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

Více než 12800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíc.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3449 pacientů s akutní HŽT v léčbě HŽT a prevenci recidivující HŽT a PE (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie 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.

Ve studii Einstein PE bylo hodnoceno 4832 pacientů s akutní PE v léčbě PE a v prevenci 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 3 týdny. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou studiích Einstein DVT a Einstein PE zahrnoval srovnávaný léčebný režim enoxaparin podávaný minimálně 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.

Ve studii Einstein Extension bylo hodnoceno 1197 pacientů s HŽT nebo PE v prevenci recidivující HŽT a PE. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension využívaly stejné předem definované primární a sekundární parametry účinnosti. Primární parametr účinnosti byl symptomatický recidivující žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující HŽT, nefatální PE a mortality ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3396 pacientů s potvrzenou symptomatickou HŽT a/nebo PE, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivující HŽT nebo PE. Pacienti s indikací pokračujícího podávání léčebných dávek antikoagulačních přípravků byli ze studie vyřazeni. Trvání léčby bylo až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián 351 den). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byl srovnáván se 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně.

Primárním parametrem účinnosti byl symptomatický recidivující žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/VKA v primárním parametru účinnosti ( $p < 0,0001$  (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (test superiority)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s HR 0,67 (95% CI: 0,47-0,95) s nominální hodnotou  $p = 0,027$  ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 60,3 % pro průměrnou dobu léčby 189 dnů a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % doby pro skupiny s plánovanou léčbou 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém INR rozmezí 2,0-3,0) ve stejně velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ( $p = 0,932$  pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu byl HR rivaroxabanu oproti warfarinu 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) stejně jako sekundárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl podobný v obou léčebných skupinách.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)**

<b>Populace studie</b>	<b>3449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou</b>
------------------------	--

Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=1731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=1718
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1 %)	0
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním VKA

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

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/VKA v primárním parametru účinnosti ( $p = 0,0026$  (test non-inferiority); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633-1,139), s nominální hodnotou  $p = 0,275$ ). Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 63 % pro průměrnou dobu léčby 215 dnů a 57 %, 62 % a 65 % doby pro skupiny s plánovanou léčbou 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém INR rozmezí 2,0-3,0) ve stejně velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ( $p = 0,082$  pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban oproti warfarinu 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/VKA (11,4 % (274/2405)). Výskyt sekundárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině enoxaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) s poměrem rizik 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

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

Populace studie	4832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=2419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=2413
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)

Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (<0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné 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 minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním VKA

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

Byla provedena predefinovaná poolovaná analýza výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z poolované analýzy studií fáze III Einstein DVT a Einstein PE**

Populace studie	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=4150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 nebo 12 měsíců n=4131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiorita k predefinovanému HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně ve srovnání s placebem.

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

Populace studie	Pokračování léčby u 1197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 nebo 12 měsíců n=602	Placebo 6 nebo 12 měsíců n=594
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 10) byl v primárním parametru účinnosti jak rivaroxaban 20 mg, tak rivaroxaban 10 mg lepší než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní bezpečnostní parametr (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených přípravkem rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg.

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

Populace studie	Pokračování v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu u 3396 pacientů		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně n=1107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně n=1127	ASA 100 mg jednou denně n=1131
Medián doby léčby [rozsah mezi kvartily]	349 [189-362] dnů	353 [190-362] dnů	350 [186-362] dnů
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)



Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, 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 významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban 20 mg jednou denně oproti ASA 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban 10 mg jednou denně oproti ASA 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg jednou denně oproti ASA 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)

++ Rivaroxaban 10 mg jednou denně oproti ASA 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi.

Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly u rivaroxabanu 0,7 %, 1,4 % a 0,5 % v uvedeném pořadí. 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, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40-1,50), 0,91 (95% CI: 0,54-1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24-1,07). Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci DVT a PE u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro symptomatické/klinicky zjevné VTE/tromboembolické příhody vedoucí k hospitalizaci kolísala od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) v UK do 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností 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.

### Pediatrická populace

#### *Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u pediatrických pacientů*

V šesti otevřených, multicentrických pediatrických studiích bylo zkoumáno celkem 727 dětí s potvrzeným akutním VTE; 528 z těchto dětí užívalo rivaroxaban. Podávání dávek upravených na základě tělesné hmotnosti pacientům ve věku od narození do méně než 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu, jež byla podobná expozici pozorované u dospělých pacientů s HŽT léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak to potvrdila studie fáze III (viz bod 5.2).

Studie EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivním přípravkem kontrolovaná, otevřená

multicentrická klinická studie fáze III s 500 pediatrickými pacienty (ve věku od narození do <18 let) s potvrzeným akutním VTE; 276 dětí bylo ve věku 12 až <18 let, 101 dětí ve věku 6 až <12 let, 69 dětí ve věku 2 roky až <6 let a 54 dětí ve věku <2 roky.

Indexový VTE byl klasifikován jako VTE související s centrálním žilním katétre (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až <18 let non-CVC-VTE (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až <12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až <6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii <2 roky pak CVC-VTE (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevyskytla u žádného dítěte ve věku <6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

U 438 dětí (87,6 %) byl VTE vyvolán přetrvávajícími, přechodnými nebo jak přetrvávajícími, tak přechodnými rizikovými faktory.

Pacienti podstoupili úvodní léčbu terapeutickými dávkami nefrakcionovaného heparinu (UFH), nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo fondaparinuxu trvající minimálně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny s dávkami rivaroxabanu upravenými na základě tělesné hmotnosti nebo do skupiny se srovnávacím přípravkem (hepariny, VKA). Hlavní léčebné období studie trvalo 3 měsíce (1 měsíc u dětí s CVC-VTE ve věku <2 roky). Na konci hlavního léčebného období studie bylo zopakováno diagnostické zobrazovací vyšetření, provedené ve výchozím stavu, pokud to bylo klinicky proveditelné. V tomto okamžiku bylo možné léčbu ve studii ukončit nebo v ní podle uvážení zkoušejícího pokračovat po celkovou dobu až 12 měsíců (u dětí s CVC-VTE ve věku <2 roky po dobu až 3 měsíců).

Primárním výsledkem účinnosti byl symptomatický recidivující VTE, primárním výsledkem bezpečnosti pak kompozit závažného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti centrálně posoudila nezávislá komise zaslepená k přiřazení k léčbě. Výsledky účinnosti a bezpečnosti zachycují tabulky 11 a 12 uvedené níže.

Recidivující VTE se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 5 ze 165 pacientů. Kompozit významného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení byl hlášen u 10 z 329 (3 %) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující VTE plus závažná krvácivá příhoda) byl ve skupině s rivaroxabanem hlášen u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů podstupujících léčbu rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami zpravidla podobná. Jakékoliv krvácení související s léčbou bylo hlášeno u 119 (36,2 %) dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 45 (27,8 %) dětí ve skupině se srovnávacím přípravkem.

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období**

Příhoda	Rivaroxaban n=335*	Srovnávací přípravek n=165*
Recidivující VTE (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95% CI 1,2 %-6,6 %)

Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení při opakování zobrazení	5 (1,5 %, 95% CI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95% CI 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakování zobrazení	21 (6,3 %, 95% CI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95% CI 7,3 %-17,4 %)
Normalizace při opakování zobrazení	128 (38,2 %, 95% CI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95% CI 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: 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 = celý analyzovaný soubor (full analysis set), všechny randomizované děti

**Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období**

	<b>Rivaroxaban n=329*</b>	<b>Srovnávací přípravek</b>
Kompozit: Závažné krvácení + klinicky významně méně závažné krvácení (primární výsledek 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 %)
Jakékoliv krvácení související s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

\* SAF = soubor k analýze bezpečnosti (safety analysis set), všechny randomizované děti, jimž byla podána alespoň 1 dávka hodnoceného přípravku

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu byl do značné míry podobný u pediatrické populace s VTE a dospělé populace s HŽT/PE, nicméně ve srovnání s dospělou HŽT/PE populací byl podíl subjektů s výskytem jakéhokoliv krvácení vyšší v pediatrické VTE populaci.

#### Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným rozhodnutím o sledovaném cílovém 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). Studie byla po zařazení 120 pacientů předčasně ukončena z důvodu příliš vysokého výskytu příhod u pacientů zařazených do ramene s rivaroxabanem. Průměrná délka sledování byla 569 dnů. Randomizováno bylo 59 pacientů k užívání 20 mg rivaroxabanu (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 velkému 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 referenčním léčivým přípravkem obsahujícím rivaroxaban 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 vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) se objeví 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 ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80-100 %). Užívání při jídle neovlivňuje při 2,5mg a 10mg dávce AUC ani  $C_{max}$  rivaroxabanu.

Pro 20mg tabletu byla v důsledku sníženého rozsahu absorpce stanovena biologická dostupnost 66 % při stavu nalačno. Když byly užívány 20mg tablety rivaroxabanu společně s jídlem, došlo ke zvýšení průměrné AUC o 39 % ve srovnání s užíváním tablety nalačno, což ukazuje na téměř kompletní absorpci a vysokou biologickou dostupnost po perorálním podání. Rivaroxaban 15 mg a 20 mg se má užívat s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg nalačno přibližně lineární. Po jídle byla u 10mg, 15mg a 20mg tablet rivaroxabanu prokázána farmakokinetika závislá na dávce. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a stupeň absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí od 30 % do 40 %.

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a  $C_{max}$  ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračnicku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, protože může vést ke snížení absorpce a související expozičnímu rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a  $C_{max}$ ) referenčního léčivého přípravku obsahujícího 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrčené tablety vmíchané do jablečného pyré nebo suspendované ve vodě a podané žaludeční sondou s následnou tekutou stravou byla v porovnání s podáním celé tablety srovnatelná. Vzhledem k předvídatelnému, dávce úměrnému farmakokinetickému profilu rivaroxabanu jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie spíše aplikovatelné na nižší dávky rivaroxabanu.

### Pediatrická populace

Dětem byly podávány tablety nebo perorální suspenze rivaroxabanu během podávání výživy či konzumace jídla nebo krátce po nich a s typickou dávkou tekutin, aby se zajistilo podání odpovídající dávky. Stejně jako u dospělých se i u dětí rivaroxaban po perorálním podání ve formě tablet nebo granulí pro perorální suspenzi rychle absorboval. Mezi lékovou formou tablet a granulí pro perorální suspenzi nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce. K dispozici nejsou žádné PK údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. U zvyšujících se dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti) byl zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti, což naznačuje absorpční limit u vyšších dávek, a to i při užití s jídlem. Tablety přípravku Xiltess 20 mg se mají užívat s podáváním výživy nebo s jídlem (viz bod 4.2).

### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny u dospělých 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

K dispozici nejsou žádné pro děti specifické údaje o vazbě rivaroxabanu na plazmatické proteiny. Nejsou k dispozici žádné PK údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota  $V_{ss}$  odhadovaná na základě populačního modelu PK u dětí (věkové rozmezí 0 až <18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat pomocí alometrické funkce; průměrná hodnota činí 113 l u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg.

### Biotransformace a eliminace

U dospělých se z podané dávky rivaroxabanu 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, hlavně prostřednictvím aktivní ledvinové sekrece. Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a hydrolýza 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 přípravku 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 limitována stupněm absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11-13 hodin u starších osob.

#### Pediatrická populace

K dispozici nejsou žádné údaje o metabolismu specifické pro děti. Nejsou k dispozici žádné PK údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota clearance odhadovaná na základě populačního PK modelu u dětí (věkové rozmezí 0 až <18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat pomocí alometrické funkce; průměrná hodnota činí 8 l/h u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg. Hodnoty geometrického průměru poločasu eliminace ( $t_{1/2}$ ) odhadované na základě populačního PK modelu se s klesajícím věkem snižují; pohybovaly se od 4,2 h u dospívajících přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2 roky až 12 let až k 1,9 h u dětí ve věku 0,5-<2 roky a 1,6 h u dětí ve věku méně než 0,5 roku.

#### Zvláštní skupiny

##### *Pohlaví*

Mezi dospělými muži a ženami nebyl žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice přípravku. Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu u dětí mužského a ženského pohlaví.

##### *Starší populace*

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

##### *Různé váhové kategorie*

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

##### *Rozdíly mezi etniky*

Žádné klinicky relevantní rozdíly mezi etniky nebyly ve farmakokinetice a farmakodynamice rivaroxabanu zjištěny u dospělých pacientů z řad bělochů, Afroameričanů, Hispánců, Japonců ani Číňanů.

Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly mezi etniky v expozici rivaroxabanu u japonských, čínských nebo asijských dětí mimo území Japonska a Číny ve srovnání s příslušnou celkovou pediatrickou populací.

##### *Porucha funkce jater*

Dospělí pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobný nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena 2,3krát v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6krát. Tito pacienti měli současně sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně závažnou poruchou funkce jater. O farmakokinetice u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou

k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6krát; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně závažnou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a PK/PD vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh.

Přípravek Xiltess je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child Pugh B a C (viz bod 4.3).

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

#### *Porucha funkce ledvin*

U dospělých byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50-80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30-49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6krát. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0krát; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4krát. O použití u pacientů s clearance kreatininu <15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

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

#### Farmakokinetické údaje u pacientů

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

U pediatrických pacientů s akutním VTE vedlo podávání dávek rivaroxabanu upravených na základě tělesné hmotnosti k podobné expozici, jaká byla zjištěna u dospělých pacientů s HŽT, kteří užívali dávku 20 mg jednou denně. Geometrický průměr koncentrací (90% interval) v době intervalu odebrání vzorků představoval zhruba hodnoty maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu. Tyto hodnoty jsou shrnuty v tabulce 13.

**Tabulka 13: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) plazmatické koncentrace rivaroxabanu v ustáleném stavu (µg/l) podle dávkovacího režimu a věku**

Časové intervaly								
<b>jednou denně</b>	<b>n</b>	<b>12-&lt;18 let</b>	<b>n</b>	<b>6-&lt;12 let</b>				
po 2,5-4 h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
po 20-24 h	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>dvakrát denně</b>	<b>n</b>	<b>6-&lt;12 let</b>	<b>n</b>	<b>2-&lt;6 let</b>	<b>n</b>	<b>0,5-&lt;2 roky</b>		
po 2,5-4 h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
po 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		

tříkrát denně	n	2-<6 let	n	Narození-<2 roky	n	0,5-<2 roky	n	Narození-<0,5 roku
po 0,5–3 h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
po 7–8 h	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = nevypočteno (not calculated)

Hodnoty pod dolním limitem kvantifikace (lower limit of quantification, LLOQ) byly pro účely výpočtu statistických údajů nahrazeny 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 ug/l).

#### Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podání různě velkých dávek (5-30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika konečnými cílovými ukazateli PD (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 reagentech. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD ve studiích fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, 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 běžných 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 hodnocen u juvenilních potkanů v léčbě trvající až 3 měsíce, zahájené 4. den po narození. Během tohoto hodnocení byl nezávisle na dávce pozorován nárůst výskytu periinsulárních krvácení. U specifických cílových orgánů nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl kroskarmelosy  
hyprolóza  
natrium-lauryl-sulfát,  
magnesium-stearát,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potah tablety:  
hypromelosa (E464)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou stabilní ve vodě a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

28, 98 nebo 100 potahovaných tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru, krabička.

Jeden blister obsahuje 10 nebo 14 potahovaných tablet v závislosti na velikosti balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

### Rozdrcení tablet

Tablety přípravku Xiltess lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Sondou je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože může způsobit sníženou absorpci, a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání rozdrcené 15mg nebo 20mg tablety rivaroxabanu je nutné po dávce okamžitě aplikovat enterální výživu.

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

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

16/299/21-C



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

Datum první registrace: 19. 1. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 9. 2023