

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg rivaroxabanu a 50 mg kyseliny acetylsalicylové.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 315,05 mg laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Bílá neprůhledná tvrdá želatinová tobolka velikosti '00' ( $23,5 \pm 0,4$  mm) obsahující dvě bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na obou stranách hladké a bílý krystalický prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz, podávaný samostatně nebo s klopidogrelem nebo tiklopidinem, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo symptomatickým onemocněním periferních tepen (PAD, *peripheral artery disease*).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### • AKS

Pacienti musí užívat jednu tobolku přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz dvakrát denně, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s denní dávkou 75 mg klopidogrelu, případně se standardní denní dávkou tiklopidinu.

Léčba má být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena s ohledem na poměr rizika ischemických příhod a rizika krvácení. Pokračování léčby po dobu delší než 12 měsíců má být posuzováno individuálně, protože zkušenosti s léčbou trvajících až 24 měsíců jsou omezené (viz bod 5.1).

Léčba přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz má být zahájena co nejdříve po stabilizaci příhody akutního koronárního syndromu (včetně revaskularizačních zákroků), nejdříve však 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by za normálních okolností měla být ukončena parenterální antikoagulační terapie.

- *ICHS/PAD*

Pacienti musí užívat jednu tobolku přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz dvakrát denně.

U pacientů po úspěšném revaskularizačním výkonu na dolní končetině (chirurgickém nebo endovaskulárním včetně hybridních výkonů) z důvodu symptomatické PAD léčba nemá být zahájena, dokud není dosaženo hemostázy (viz bod 5.1).

Doba trvání léčby má být stanovena individuálně na základě pravidelného hodnocení a má být zváženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení.

- *AKS, ICHS/PAD*

*Současné podávání s antiagregační léčbou*

U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální antiagregační léčby, má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz v závislosti na typu příhody nebo výkonu a antiagregačním režimu.

*Vynechaná dávka*

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient má pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka

*Převod z antagonistů vitamínu K (VKA, vitamin K antagonists) na přípravek*

*Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz*

Při převodu pacientů z VKA na přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz, mohou být hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR, *international normalised ratio*) falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz validní, a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

*Převod z přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz na antagonisty vitamínu K (VKA)*

Během přechodu z přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz na VKA existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz na VKA, mají být tito antagonisté podáváni 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 Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz tak VKA nemá být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu 2,5 mg/kyseliny acetylsalicylové. Jakmile je přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

*Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz*

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního

antikoagulancia a začněte léčbu přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

*Převod z přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz na parenterální antikoagulancia*  
První dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy má být užita další dávka přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz.

### ***Speciální populace***

#### *Porucha funkce ledvin*

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Riziko poruchy funkce ledvin a akutního renálního selhání může být dále zvýšeno kyselinou acetylsalicylovou. Použití přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-49 ml/min) (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou třídy B a C dle Childa a Pugh. Pokud jsou pacienti s poruchou funkce jater léčeni přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz, je nutné pečlivé lékařské sledování (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Starší populace*

Není potřeba úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).  
Riziko krvácení se zvyšuje s věkem (viz bod 4.4).

#### *Tělesná hmotnost*

Není potřeba úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pohlaví*

Není potřeba úprava dávkování (viz body 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

### **Způsob podání**

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je určen pro perorální podání. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, lze tobolky otevřít a obsah tobolky rozdrtit a smíchat s vodou bezprostředně před použitím a podat perorálně.

## **4.3 Kontraindikace**

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

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.

Hemoragické diatézy.

Astmatické záchvaty způsobené podáváním salicylátů nebo látek s podobným účinkem, zejména nesteroidních protizánětlivých léků.

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Těžká, nekontrolovaná srdeční insuficience.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH, *unfractionated heparin*), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), perorálními 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).

Souběžná léčba akutního koronárního syndromu (AKS) antiagregační léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) (viz bod 4.4).

Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody (viz bod 4.4) nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce (viz bod 4.4).

Souběžná léčba methotrexátem v dávce 15 mg týdně nebo vyšší (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

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

U pacientů s AKS, byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu hodnocena v kombinaci s antiagregačními léčivými přípravky: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin.

U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu hodnocena v kombinaci s ASA.

U pacientů po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD byla zkoumána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v kombinaci se samotnou antiagregační léčbou ASA nebo ASA plus krátkodobě podávaným klopidogrelem. V případě potřeby duální antiagregační léčba klopidogrelem má být krátkodobá; je třeba se vyhnout dlouhodobé duální antiagregační léčbě (viz bod 5.1).

Léčba v kombinaci s jinými antiagregačními léčivými přípravky, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se.

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

Zvýšené lékařské sledování je zvláště nutné v následujících případech:

- hypersenzitivita na jiná analgetika, protizánětlivé nebo antirevmatické léky či jiné alergenní látky (viz bod 4.3),
- jiné alergie (např. kožní reakce, svědění, kopřivka),
- astma bronchiale, senná rýma, otok nosní sliznice (nosní polypy) nebo chronické respirační onemocnění,
- gastrointestinální vředy nebo krvácení v anamnéze,
- pacienti s poruchou funkce jater,
- pacienti s poruchou funkce ledvin nebo sníženou kardiovaskulární cirkulací (např. renální vaskulární onemocnění, chronické srdeční selhání, ztráta objemu, rozsáhlý chirurgický zákrok, sepse nebo závažné krvácivé příhody): riziko poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin může být dále zvýšeno kyselinou acetylsalicylovou,
- před chirurgickým zákrokem (i při drobných výkonech, jako je extrakce zubů): může být zvýšena tendence ke krvácení,
- pacienti s těžkým deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy: kyselina acetylsalicylová může indukovat hemolýzu nebo hemolytickou anémii,
- riziko hemolýzy může být zvýšeno faktory, jako jsou vysoké dávky, horečka nebo akutní infekce.

V nízkých dávkách kyselina acetylsalicylová snižuje vylučování kyseliny močové. To může u pacientů s rizikem vyvolat záchvat dny.

#### Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek

Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz mají být pečlivě sledovány známky krvácení.

Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem podávaným spolu s monoterapií nebo duální antiagregační léčbou častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Proto při použití přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz spolu s dvojkombinační léčbou antiagregancii u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvažovat zvýšené riziko krvácení oproti přínosům léčby v prevenci aterotrombotických příhod. Tyto pacienty je navíc 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 klinickém rozhodování, např. při předávkování nebo při urgentních chirurgických zákrocích (viz body 5.1 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

U 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. Riziko těžké poruchy funkce ledvin může být kyselinou acetylsalicylovou dále zvýšeno. Použití přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-49 ml/min), kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě, musí být přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz používán s opatrností (viz bod 4.5).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémově podávanými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp, a proto mohou klinicky významně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu (v průměru 2,6násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz body 4.5 a 5.1).

Pacienti léčení přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz mají užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení a se mají poradit se svým lékařem, pokud užívají přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz a plánují užívat NSAID, jako je ibuprofen a naproxen.

Při současné antikoagulační léčbě je nutné důkladné lékařské sledování.

### Jiné rizikové faktory krvácení

Podobně jako jiná antritrombotika, přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz není doporučován u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané krvácivé choroby,
- nekorigovaná 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,
- bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s akutním koronárním syndromem a ICHS/PAD:

- ve věku  $\geq 75$  let, pokud je podáván společně s klopidogrelem nebo tiklopidinem. Pravidelně má být hodnocen individuální poměr přínos-riziko léčby,
- s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg) pokud je podáván společně s klopidogrelem nebo tiklopidinem,
- u pacientů s ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním. Data ze studie naznačují, že tito pacienti mohou mít menší prospěch z léčby rivaroxabanem (viz bod 5.1).

### 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. 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 přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Pacienti s chlopenními náhradami

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz se nemá používat k tromboprotekci u pacientů, kteří nedávno podstoupili katetrizační náhradu aortální chlopně (TAVR, *transcatheter aortic valve replacement*). Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz se u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (DOAC, *direct acting oral anticoagulants*) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulační, 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 anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA)

##### Pacienti s AKS

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz je kontraindikován k léčbě akutního koronárního syndromu s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) (viz bod 4.3). Pacientů s akutním koronárním syndromem a anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byl studován malý počet, omezené dostupné údaje o účinnosti však ukazují, že tito pacienti nemají z léčby prospěch.

#### Pacienti s ICHS/PAD

Pacienti s ICHS/PAD, kteří prodělali hemoragický nebo lakunární typ cévní mozkové příhody, nebo ischemický nelakunární typ cévní mozkové příhody během minulého měsíce, nebyli hodnoceni (viz bod 4.3).

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD s předchozí cévní mozkovou příhodou nebo TIA nebyli hodnoceni. U těchto pacientů, kteří dostávají duální antiagregační léčbu, je třeba se léčbě přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz vyhnout.

#### Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky z důvodu prevence 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 hemostázu. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (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 i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprolaxe. S použitím přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz může vyžadovat ukončení léčby, protože inhibitory agregace trombocytů obvykle zvyšují riziko krvácení a mohou prodloužit dobu krvácení.

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). Přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, však není znám.

#### Doporučené dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, má být přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz vysadit, protože inhibitory agregace trombocytů mohou způsobit prodloužení doby krvácení a zvýšit sklon ke krvácení. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku.

Léčba přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 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 populace

Starší pacienti jsou zvláště citliví na nežádoucí účinky nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové, zejména gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Pokud je vyžadována dlouhodobá léčba, pacienti mají být pravidelně sledováni (viz body 5.1 a 5.2).

#### Kožní reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly hlášeny po uvedení přípravku na trh závažné kožní reakce, včetně Stevensonova-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/Acetylsalicylic acid Sandoz musí být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. při jejím šíření, intenzifikaci a/nebo tvorbě puchýřů), nebo při jakémkoliv jiné známce hypersenzitivity spolu se slizničními lézemi.

#### Informace o pomocných látkách

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Studie interakcí s přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz nebyly provedeny. Vzhledem k tomu, že přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz obsahuje rivaroxaban a kyselinu acetylsalicylovou, mohou se vyskytnout jakékoliv interakce, které

byly identifikovány u těchto látek jednotlivě.

#### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho průměrné hodnoty  $C_{max}$ , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory 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) budou pravděpodobně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst průměrných hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst  $C_{max}$ . Interakce s klarithromycinem 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 průměrných 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 subjektů se sníženou funkcí ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu průměrných hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu  $C_{max}$  u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U subjektů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v  $C_{max}$  ve srovnání se subjekty s normální renální funkcí. 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 průměrných hodnot 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).

Dronedaron nemá být podáván spolu s přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

#### Antikoagulancia/Thrombolytika

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz může zvýšit riziko krvácení, pokud je podán před trombolytickou terapií. U pacientů, kteří mají podstoupit trombolytickou terapii, je proto nutné věnovat pozornost známám vnějšího nebo vnitřního krvácení (např. tvorbě modřin).

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/protizánětlivé a protirevmatické léky

Je třeba postupovat opatrně, u pacientů současně léčených nesteroidními protizánětlivými

léčivý (NSAID) a inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení a mohou prodloužit dobu krvácení (viz bod 4.4). Protizánětlivé a antirevmatické léky obsahující salicyláty zvyšují riziko gastrointestinálních vředů a krvácení.

Současné užívání některých NSAID, jako je ibuprofen nebo naproxen, může oslabit nevratný antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové. Klinický význam této interakce není znám. Podávání některých NSAID, například ibuprofenu nebo naproxenu, pacientům se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem může omezit kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.4).

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů při současném podání. Ve studii, ve které byla podána jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu 8 hodin před nebo 30 minut po podání rychle uvolňované formy kyseliny acetylsalicylové (81 mg), byl účinek kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu a agregaci trombocytů snížen. Nicméně vzhledem k omezeným dostupným údajům a nejistotám při extrapolaci ex vivo dat na klinickou situaci není možné učinit jednoznačné závěry týkající se pravidelného užívání ibuprofenu. Příležitostné užívání ibuprofenu pravděpodobně nezpůsobí klinicky významnou interakci.

#### Inhibitory agregace trombocytů

Klinicky významné prodloužení doby krvácení bylo pozorováno po současném podání kyseliny acetylsalicylové s inhibitory agregace trombocytů, např. tiklopidinem nebo klopidogrelem.

Klopidogrel (nasyčovací dávka 300 mg následovaná udržovací dávkou 75 mg) neprokázal farmakokinetickou interakci s rivaroxabanem (15 mg), avšak u části pacientů bylo pozorováno významné prodloužení doby krvácení, které nesouviselo s agregací trombocytů, hladinami P-selektinu ani receptorů GPIIb/IIIa.

#### Systémové glukokortikoidy

Systémové glukokortikoidy (s výjimkou hydrokortizonu jako substituční terapie při Addisonově chorobě) zvyšovaly riziko gastrointestinálního krvácení a vzniku vředů při současném podávání s kyselinou acetylsalicylovou.

#### Alkohol

Alkohol zvyšoval riziko gastrointestinálních vředů a krvácení při současném podávání s kyselinou acetylsalicylovou.

#### Digoxin a lithium

Kyselina acetylsalicylová snižuje renální vylučování digoxinu a lithia, což vede ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou se doporučuje monitorování plazmatických koncentrací digoxinu a lithia. Může být nutná úprava dávky.

#### Antidiabetika např.: deriváty sulfonylurey a inzulín

Salicyláty mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik. Při použití vysokých dávek salicylátů může být vhodné upravit dávkování antidiabetik. Doporučuje se zvýšené sledování hladiny glukózy v krvi.

#### Methotrexát

Acetylsalicylová kyselina zvyšuje riziko hematologické toxicity metotrexátu tím, že snižuje jeho renální clearance. Současné užívání methotrexátu (v dávkách >15 mg/týden) s acetylsalicylovou kyselinou je proto kontraindikováno. Při dávkách <15 mg/týden je třeba během prvních týdnů kombinované léčby provádět týdenní kontrolu krevního obrazu. Zvýšená monitorace je doporučena i při mírném poškození funkce ledvin a u starších pacientů (viz bod 4.3).

### Cyklosporin, takrolimus

Současné užívání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. V případě současného užívání těchto látek a kyseliny acetylsalicylové je třeba sledovat funkci ledvin.

### Kyselina valproová

Bylo zjištěno, že acetylsalicylová kyselina snižuje vazbu valproátu na sérový albumin, čímž zvyšuje jeho volné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu.

### Fenytoin

Salicyláty snižují vazbu fenytoinu na plazmatický albumin. To může vést ke snížení celkových hladin fenytoinu v plazmě, ale ke zvýšení jeho volné frakce. Zdá se však, že nevázaná koncentrace, a tím ani terapeutický účinek, není významně ovlivněna.

### Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

Podávání inhibitorů karboanhydrázy může vést k těžké acidóze a zvýšené toxicitě centrálního nervového systému.

### 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 trombocyty vystaveni zvýšenému riziku krvácení.

### Warfarin

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

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

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

Žádné klinicky relevantní interakce s jídlem nebyly zjištěny (viz bod 4.2).

Bylo pozorováno oslabení účinku při současném podávání acetylsalicylové kyseliny s antagonisty aldosteronu (spironolakton a kanreonát), kličkovými diuretiky (např. furosemid), antihypertenzivy (zejména inhibitory ACE) a urikosuriky (např. probenecid, benzbromaron). Při současném užívání může metamizol snížit účinek acetylsalicylové kyseliny na agregaci trombocytů. Metamizol proto má být podáván s opatrností u pacientů, kteří užívají přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz kardioprotektivně.

#### 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 přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz u těhotných žen nebyly stanoveny.

Studie s rivaroxabanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít škodlivý vliv na těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu.

Epidemiologické studie naznačují zvýšené riziko samovolného potratu, srdečních vad a gastroschízy při užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v raném stadiu těhotenství.

Vzhledem k potenciální reprodukční toxicitě, inherentnímu riziku krvácení, prokázanému průchodu rivaroxabanu placentou, zvýšenému riziku samovolného potratu, srdečních vad a gastroschízy je Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz vyvarovat otěhotnění.

#### Kojení

Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz u kojících žen nebyly stanoveny.

Údaje ze studií na zvířatech signalizují, že je rivaroxaban vylučován do mateřského mléka.

Malá množství léčivé látky, acetylsalicylové kyseliny, a jejich metabolitů jsou vylučována do lidského mateřského mléka.

Proto je přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu.

Ve studii fertility na samcích a samicích potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

Kyselina acetylsalicylová patří do skupiny léčiv (nesteroidní protizánětlivé léky, NSAID), které mohou snižovat fertilitu u žen. Tento účinek je po vysazení léku reverzibilní.

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

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) během léčby rivaroxabanem (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, nemají řídit vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

S přípravkem Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Bioekvivalence přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky se současně podávaným rivaroxabanem a acetylsalicylovou kyselinou však byla prokázána v klinické studii PK/PD (klinická studie PAO-P8-022) (viz body 5.1 a 5.2).

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené při užívání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky během klinické studie PAO-P8-022 byly v souladu se známými bezpečnostními profily rivaroxabanu a acetylsalicylové kyseliny, pokud jsou podávány jako samostatné léčivé přípravky.

V této studii dostalo přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky 67 zdravých subjektů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (7,3 %) a zácpa (4,4 %).

##### *Rivaroxaban*

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III. Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 pediatrických pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené při léčbě rivaroxabanem a acetylsalicylovou kyselinou, ať už jako monoterapie, nebo v kombinaci, jsou shrnuty v tabulkovém seznamu 1 níže podle tříd systémů orgánů (v MedDRA) a podle frekvence.

Frekvence jsou uvedeny podle následujících kategorií:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

**Tabulka 1: Tabulkový seznam nežádoucích účinků při léčbě rivaroxabanem a acetylsalicylovou kyselinou, ať už jako monoterapie, nebo v kombinaci**

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				

Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů) <sup>a</sup>	Thrombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) <sup>a,b</sup> , thrombocytopenie <sup>a</sup>	Krvácení (včetně krvácení z nosu, krvácení z dásní, kožní krvácení nebo krvácení z urogenitálního traktu s možným prodloužením doby krvácení) <sup>c</sup>		Hemolýza <sup>c</sup> , hemolytická anémie <sup>c</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
	Alergické reakce, alergická dermatitida <sup>a</sup> , angioedém a alergický edém <sup>a</sup>	Hypersensitivita (včetně kožních hypersenzitivních reakcí, respiračního traktu, gastrointestinálního traktu a kardiiovaskulárního systému, zejména u astmatiků) <sup>c</sup>	Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku <sup>a</sup>	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Závrat <sup>a</sup> , bolest hlavy <sup>a</sup>	Mozkové a intrakraniální krvácení <sup>a,c</sup> , synkopa <sup>a</sup>			
<b>Poruchy oka</b>				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivky) <sup>a</sup>				
<b>Srdeční poruchy</b>				
	Tachykardie <sup>a</sup>			
<b>Cévní poruchy</b>				
Hypotenze <sup>a</sup> , hematom <sup>a</sup>				
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
Epistaxie <sup>a</sup> , haemoptýza <sup>a</sup>			Eosinofilní pneumonie <sup>a</sup>	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Gingivální krvácení <sup>a</sup> , krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení) <sup>a,c</sup> , gastrointestinální a abdominální bolest <sup>a,c</sup> , dyspepsie <sup>a,c</sup> , nauzea <sup>a,c</sup> , zácpa <sup>a,b</sup> , průjem <sup>a,c</sup> , zvracení <sup>a,b,c</sup> , pálení žáhy <sup>c</sup>	Sucho v ústech <sup>a</sup> , gastrointestinální vředy <sup>c</sup> , gastrointestinální krvácení <sup>c</sup> , anémie z nedostatku železa <sup>c</sup> , zánět gastrointestinálního traktu <sup>c</sup>			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				

Zvýšení hodnoty transamináz <sup>a</sup>	Porucha jater <sup>a</sup> , zvýšení hladiny bilirubinu <sup>a</sup> , zvýšení alkalické fosfatázy v krvi <sup>a,b</sup> , zvýšení GGT <sup>a,b</sup>	Žloutenka <sup>a</sup> , zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení) <sup>a</sup> , cholestáza <sup>a</sup> , hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození) <sup>a</sup>		
<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu) <sup>a</sup> , vyrážka <sup>a</sup> , ekchymóza <sup>a</sup> , kožní a podkožní krvácení <sup>a</sup>	Kopřivka <sup>a</sup> , kožní reakce (včetně velmi vzácných případů erythema multiforme) <sup>c</sup>		Stevensův-Johnsonův syndrom/Toxická epidermální nekrolýza <sup>a</sup> , DRESS syndrom <sup>a</sup>	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>				
Bolest v končetinách <sup>a,b</sup>	Hemartróza <sup>a</sup>	Krvácení do svalů <sup>a</sup>		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení <sup>a</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie) <sup>d</sup> <sup>a</sup> , porucha funkce ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) <sup>a</sup>			Akutní renální selhání <sup>c</sup> , porucha funkce ledvin <sup>c</sup>	Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfuzi <sup>a</sup> , nefropatie související s antikoagulací <sup>a</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Horečka <sup>a,b</sup> , periferní edém <sup>a</sup> , pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti) <sup>a</sup>	Pocit indispozice (včetně malátnosti) <sup>a</sup>	Lokalizovaný edém <sup>a,b</sup>		
<b>Vyšetření</b>				
	Zvýšení hladiny LDH <sup>a,b</sup> , lipázy <sup>a,b</sup> , amylázy <sup>a,b</sup>			
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>				

Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány <sup>a</sup> , kontuze <sup>a</sup> , sekrece z ran <sup>a,b</sup> )		Cévní pseudoaneurysma <sup>a,c</sup>		
<b>Metabolické a nutriční poruchy</b>				
			hypoglykémie <sup>c</sup> , frakční vylučování kyseliny močové, dna <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>: pozorováno u rivaroxabanu při současném podávání s acetylsalicylovou kyselinou

<sup>b</sup>: pozorováno u rivaroxabanu při současném podávání s acetylsalicylovou kyselinou při prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících plánovanou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

<sup>c</sup>: pozorováno u acetylsalicylové kyseliny při monoterapii

<sup>d</sup>: pozorováno u rivaroxabanu při současném podávání s acetylsalicylovou kyselinou při léčbě DVT, PE a prevenci jejich recidivy jako velmi časté u žen mladších 55 let

<sup>e</sup>: pozorováno jako méně časté u rivaroxabanu při současném podávání s acetylsalicylovou kyselinou při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po ACS (po perkutánní koronární intervenci)

#### 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 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 v porovnání s léčbou VKA mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, urogenitální 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 bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevit jako celková slabost, bledost, závrať, bolest 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.

Byly hlášeny vzácné až velmi vzácné případy závažného krvácení spojeného s užíváním acetylsalicylové kyseliny, například mozkové krvácení, zejména u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a/nebo při současné antikoagulační léčbě, které v ojedinělých případech může být život ohrožující.

Hemolýza a hemolytická anémie byly hlášeny u pacientů s těžkým nedostatkem glukóza-6-

fosfát dehydrogenázy během léčby acetylsalicylovou kyselinou.

Krvácení, jako například krvácení z nosu, krvácení z dásní, kožní krvácení nebo krvácení urogenitálního traktu, s možným prodloužením doby krvácení (viz bod 4.4). Tento účinek může přetrvávat 4 až 8 dní po podání acetylsalicylové kyseliny.

V případě předchozího poškození střevní sliznice se po podání acetylsalicylové kyseliny mohou ve střevním lumen vytvořit vícečetné membrány, které mohou následně vést ke stenóze. Pokud se objeví černá stolice nebo zvracení krve (příznaky závažného žaludečního krvácení), je nutné okamžitě informovat lékaře.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### *Rivaroxaban*

Byly hlášeny vzácné případy předávkování rivaroxabanem dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích účinků (viz odstavec „Léčba krvácení“).

K dispozici je specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek rivaroxabanu (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 biologický poločas asi 5 až 13 hodin (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 antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u osob 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 osob užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. 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.

### *Kyselina acetylsalicylová*

Rozlišuje se mezi chronickým předávkováním acetylsalicylovou kyselinou, které se projevuje především centrálně nervovými poruchami, jako je ospalost, závrať, zmatenost nebo nauzea („salicylismus“), a akutní intoxikací.

Závažná acidobazická nerovnováha je hlavním znakem akutní intoxikace acetylsalicylovou kyselinou. I v terapeutickém dávkovém rozmezí dochází k respirační alkalóze v důsledku zvýšené dechové frekvence. Tato alkalóza je kompenzována zvýšeným vylučováním hydrogenuhličitanu ledvinami, takže pH krve zůstává normální. Při toxických dávkách už tato kompenzace není dostatečná a pH a koncentrace hydrogenuhličitanu v krvi klesají. Koncentrace PCO<sub>2</sub> v plazmě může být někdy normální. Obraz by se mohl jevit jako metabolická acidóza. Ve skutečnosti se však jedná o kombinaci respirační a metabolické acidózy. Důvody jsou: omezené dýchání při toxických dávkách, akumulace kyseliny, částečně v důsledku sníženého renálního vylučování (sírová a fosforečná kyselina, stejně jako kyselina salicylová, mléčná kyselina, acetyloctová kyselina a další) v důsledku porušeného metabolismu sacharidů. Dochází tedy k elektrolytové nerovnováze. Větší množství draslíku je ztraceno.

#### Příznaky akutní intoxikace

Příznaky mírnějších úrovní akutní intoxikace (200 – 400 µg/ml): Kromě poruch acidobazické rovnováhy a elektrolytové rovnováhy (např. ztráta draslíku), hypoglykemie, kožních vyrážek a gastrointestinálního krvácení byly hlášeny případy hyperventilace, zvonění v uších, nauzea, zvracení, poruchy zraku a sluchu, bolesti hlavy, závrať a zmatenost. Při závažné intoxikaci (nad 400 µg/ml) může dojít k deliriu, tremoru, dušnosti, pocení, dehydrataci, hypertermii a kómatu.

Pokud intoxikace vede k úmrtí, obvykle je příčinou smrti respirační selhání.

#### Léčba intoxikace

Možnosti léčby intoxikace acetylsalicylovou kyselinou závisí na rozsahu, stádiu a klinických příznacích intoxikace. Jsou v souladu s běžnými opatřeními pro snížení absorpce účinné látky a kontrolu rovnováhy tekutin a elektrolytů, stejně jako pro obnovení narušené regulace teploty a dýchání. Prioritou jsou opatření k urychlení eliminace a normalizaci acidobazické a elektrolytové rovnováhy. Kromě použití infuzních roztoků hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného se podávají i diuretika. Moč by měla mít zásaditou reakci, aby se zvýšila ionizační úroveň salicylátů a tím se snížila rychlost redifúze v tubulech.

Kontrola koncentrací v krvi (pH, PCO<sub>2</sub>, hydrogenuhličitanu, draslíku atd.) je silně doporučována. V závažných případech může být nezbytná hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, antiagregancia s výjimkou heparinu, ATC kód: B01AF51.

Přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky kombinuje dva antitrombotické přípravky k prevenci aterotrombotických příhod.

## Mechanismus účinku

### *Rivaroxaban*

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa přerušuje vnitřní a vnější dráhu koagulační kaskády, čímž inhibuje tvorbu trombinu i vznik trombů. Rivaroxaban neovlivňuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

### *Kyselina acetylsalicylová*

Acetylsalicylová kyselina má ireverzibilní antiagregační účinek. Tohoto účinku je dosaženo acetylací cyklooxygenázy. Tvorba tromboxanu A<sub>2</sub> (prostaglandinu, který podporuje agregaci trombocytů a má vazokonstrikční účinky) v trombocytech je tímto nezvratně inhibována. Jedná se o trvalý účinek, který obvykle trvá po celou dobu 8denní životnosti trombocytu. Paradoxně acetylsalicylová kyselina také inhibuje tvorbu prostacyklinu (prostaglandinu s antitrombotickými, ale vazodilatačními účinky) v endoteliálních buňkách cévních stěn. Tento účinek je dočasný.

Jakmile je acetylsalicylová kyselina vyplavena z krve, prostacyklin je opět produkován jádrovými endoteliálními buňkami.

Důsledkem toho je, že při nízkých denních dávkách (méně než 100 mg/den) acetylsalicylová kyselina blokuje tromboxan A<sub>2</sub> v trombocytech, aniž by výrazně narušovala produkci prostacyklinu.

## Farmakodynamické účinky

U člověka byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT, *protrombine time*) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, a pokud je pro test použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiné reagenty by mohly přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože mezinárodní normalizovaný poměr (INR, *international normalization ratio*) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej používat pro jiná antikoagulantia.

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů (n=22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (II, VII, IX a X). 3-faktorový 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 sekundami pozorovanými u 4-faktorového PCC. Naproti tomu, 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9.)

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) 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 to klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

## Klinická účinnost a bezpečnost

S terapeutickými dávkami přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách nebyly provedeny žádné klinické studie, avšak bioekvivalence přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách se současně podávaným rivaroxabanem a kyselinou acetylsalicylovou byla prokázána (klinická studie

PAO-P8-022) (pro farmakokinetické parametry viz bod 5.2). Prokázání farmakodynamického účinku přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách bylo založeno na náhradním markeru, konkrétně inhibici syntézy tromboxanu B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), který je považován za široce uznávaný náhradní marker agregace trombocytů a rovněž za marker účinnosti při sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

Farmakodynamická ekvivalence přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách se současně podávanými tabletami rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové (klinická studie PAO-P8-022)

Primárním farmakodynamickým (PD) cílem této studie bylo prokázat ekvivalenci po opakovaném perorálním podání přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách a jednotlivých tablet kyseliny acetylsalicylové a rivaroxabanu, podávaných současně, na základě náhradního markeru hladin tromboxanu B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>).

V této studii bylo 41 zdravých subjektů léčeno testovaným přípravkem (1 × Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg v tvrdých tobolkách), který byl podáván dvakrát denně (přibližně v intervalu 12 hodin) po dobu 8 po sobě jdoucích dnů (celkem 16 dávek). 42 zdravých subjektů (včetně 10 obézních) bylo léčeno referenčním přípravkem 1 (1 × 2,5 mg rivaroxaban potahovaná tableta) podávaným dvakrát denně po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, ráno a večer (přibližně v intervalu 12 hodin), celkem 16 dávek, a referenčním přípravkem 2 (1 × 100 mg kyselina acetylsalicylová tableta), který byl podáván jednou denně (QD) ráno po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, celkem 8 dávek. Při ranním podání léčiv byly referenční přípravky 1 a 2 podávány současně.

Následující farmakodynamické parametry byly hodnoceny po 8 po sobě jdoucích dnech podávání s cílem prokázat terapeutickou ekvivalenci:

- Koncentrace TxB<sub>2</sub> po 24 hodinách (C<sub>24</sub>) (Tabulka 2)
- Plocha pod křivkou závislosti koncentrace TxB<sub>2</sub> na čase od nuly do 24 hodin (AUC<sub>0-24</sub>) (Tabulka 2)
- Reakce subjektů na léčbu (Hodnocený přípravek nebo Referenční přípravek) (Tabulka 3)

**Tabulka 2. Porovnání statistických výsledků pro TxB<sub>2</sub> po 8 po sobě jdoucích dnech podávání (PAO P8-022)**

Parametr	Geometrické LS průměry získané metodou nejmenších čtverců (Least Squares Means) <sup>a</sup>		95% Intervaly spolehlivosti (%)		
	Léčba-3 (Hodnocený přípravek) (Referenční přípravek) n=38	Léčba-4 (Referenční přípravek) (Hodnocený přípravek) n=40	Poměr (%)	Dolní	Horní
C <sub>24</sub>	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
AUC <sub>0-24</sub>	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

<sup>a</sup> Jednotky jsou ng/mL pro C<sub>24</sub> a ng·h/mL pro AUC<sub>24</sub>

Odhad hranice ekvivalence byl založen na cílovém terapeutickém rozmezí hodnot náhradního markeru TxB<sub>2</sub> (1 ng/ml až 10 ng/ml), což odpovídá inhibici TxB<sub>2</sub> > 97 %. Po 8 po sobě jdoucích dnech podávání byl horní limit 95% intervalu spolehlivosti (CI), vypočítaný z exponenciály ln-transformovaných parametrů C<sub>24</sub> ve skupině Hodnocený přípravek a ve skupině Referenční přípravek, v rámci terapeutického cíle (<10 ng/ml) s hodnotami 2,59 ng/ml a 4,77 ng/ml, resp. (viz Tabulka 2).

Po 8 po sobě následujících dnech podávání jsou poměry Hodnocený přípravek/referenční přípravek (95% CI) 54,19 % (49,07–59,86 %) pro C<sub>24</sub> a 61,56 % (55,00–68,91 %) pro AUC<sub>24</sub>. Statistické výsledky ukazují, že poměry geometrických LS průměrů Hodnocený přípravek/referenční přípravek a 95% CI pro C<sub>24</sub> a AUC<sub>0–24</sub> byly v rámci ekvivalenčních mezí (viz Tabulka 2). Na základě srovnatelných výsledků hladin náhradního markeru TxB2 je testovaný přípravek považován za terapeuticky ekvivalentní k referenčnímu přípravku podávanému nalačno zdravým dospělým subjektům a subjektům s obezitou.

Reakce subjektů na léčbu (hodnocený nebo referenční přípravek) byla rovněž hodnocena a kategorizována. Subjekty byly rozděleny do kategorií podle úspěšnosti léčby: respondéři (inhibice jako úspěšná léčba: I<sub>24</sub> >97 %, respondéři s neúplnou inhibicí: I<sub>24</sub> ≥95 % a ≤97 %), nebo non-respondéři (inhibice jako selhání léčby: I<sub>24</sub> <95 %) (Tabulka 3).

Tabulka 3 obsahuje souhrn reakce subjektů na ASA po 8denním perorálním podání kombinovaného přípravku (Test – podávaný dvakrát denně) a současném podávání rivaroxabanu (dvakrát denně) a kyseliny acetylsalicylové (100 mg jednou denně) na základě kategorií inhibice náhradního markeru TxB2.

**Tabulka 3. Souhrn reakce subjektů na 8. den po opakovaném podání dávky Podání – farmakodynamická populace (PAO P8-022)**

	Léčba			
	Léčba-3 (Hodnocený přípravek) N=42		Léčba-4 (Referenční přípravek) N=42	
Míra odpovědi	n	(%)	n	(%)
Respondéři (I <sub>24</sub> > 97%)	40	100,00	41	97,62
Respondéři s neúplnou inhibicí (I <sub>24</sub> ≥ 95% a ≤ 9)	0	0,00	1	2,38
Non-respondéři (I <sub>24</sub> < 95%)	0	0,00	0	0,00

Po 8 dnech podávání léčby všichni subjekty (100 %) reagovali na Hodnocený přípravek (I<sub>24</sub> >97 %) a 41 z 42 subjektů (97,62 %) reagovalo na Referenční přípravek (I<sub>24</sub> >97 %), což naznačuje ekvivalentní stupeň inhibice mezi hodnoceným a referenčním přípravkem (viz Tabulka 3).

Bylo prokázáno, že přípravek Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz poskytuje podobný terapeutický účinek v prevenci atherothrombotických příhod (pomocí náhradního markeru TxB2) ve srovnání se standardní léčbou, tj. současným podáváním rivaroxabanu a ASA, navzdory rozdílu v dávkování složky ASA (BID vs QD).

#### *Rivaroxaban*

##### AKS

Klinický program rivaroxabanu byl koncipován tak, aby byla prokázána účinnost rivaroxabanu při prevenci kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu (IM) nebo cévní mozkové příhody u subjektů s nedávným akutním koronárním syndromem –AKS (infarkt myokardu s elevací segmentu ST [STEMI], infarkt myokardu bez elevace segmentu ST [NSTEMI] nebo nestabilní angina pectoris [NSAP]). V pivotním dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení ATLAS ACS 2 TIMI 51 bylo 15 526 pacientů náhodně zařazeno v poměru 1:1:1 do jedné ze tří léčebných skupin: skupiny užívající rivaroxaban 2,5 mg perorálně dvakrát denně, skupiny užívající rivaroxaban 5 mg perorálně dvakrát denně nebo do skupiny užívající placebo dvakrát denně spolu s ASA samotnou nebo s ASA plus thienopyridin (klopidogrel nebo tiklopidin). Pacienti

s akutním koronárním syndromem ve věku do 55 let měli buď diabetes mellitus, nebo prodělali infarkt myokardu. Medián léčby byl 13 měsíců a celková doba trvání léčby byla téměř 3 roky. 93,2 % pacientů užívalo souběžně ASA plus thienopyridin a 6,8 % pouze ASA. Z pacientů, kteří užívali duální antiagregační léčbu, 98,8 % užívalo klopidogrel, 0,9 % užívalo tiklopidin a 0,3 % užívalo prasugrel. Pacienti obdrželi první dávku rivaroxabanu nejméně za 24 hodin a nejvýše za 7 dní (průměr 4,7 dne) po přijetí do nemocnice, vždy však co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu (AKS), včetně revaskularizačních zákroků, a v době obvyklého ukončení parenterální antikoagulační léčby.

Oba dávkovací režimy, 2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně a 5 mg rivaroxabanu dvakrát denně, byly účinné při dalším snižování incidence kardiovaskulárních příhod na pozadí standardní antiagregační léčby. V režimu s podáváním 2,5 mg dvakrát denně byla snížena mortalita a prokázalo se, že při nižším dávkování bylo riziko krvácení nižší; proto je dávka rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně souběžně podávaných s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin doporučována jako prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Ve srovnání s placebem rivaroxaban významně snížil primární kompozitní cílový parametr kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Prospěch byl dán snížením výskytu kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu a objevil se brzy s konstantním léčebným účinkem během celého sledovaného období (viz tabulka 5 a graf 1). Také první sekundární cílový parametr (úmrtí z jakékoli příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) byl významně snížen. Další retrospektivní analýza prokázala nominální významné snížení incidence trombozy stentu v porovnání s placebem (viz tabulka 4). Incidence hlavního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody dle TIMI nesouvisející s koronárním arteriálním bypasselem CABG) byla vyšší u pacientů léčených rivaroxabanem než u pacientů užívajících placebo (viz tabulka 6). Incidence pro komponenty fatální krvácivé příhody, hypotenze vyžadující léčbu intravenózními ionotropními látkami a chirurgický zákrok kvůli probíhajícímu krvácení byly u rivaroxabanu a placebo srovnatelné.

V Tabulce 5 jsou uvedeny výsledky účinnosti u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI). Bezpečnostní výsledky v této podskupině pacientů podstupujících PCI byly srovnatelné s celkovými bezpečnostními výsledky.

Pacienti se zvýšenými biomarkery (troponin nebo CK-MB) a bez předchozí cévní mozkové příhody/TIA tvořili 80 % populace studie. Výsledky této pacientské populace byly rovněž v souladu s celkovými výsledky účinnosti a bezpečnosti.

**Tabulka 4. Bezpečnostní výsledky fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Hodnocená populace	Pacienti s nedávno prodělaným akutním koronárním syndromem <sup>a)</sup>	
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5,114 n (%) Poměr rizik (HR) (95% CI) p- hodnota <sup>b)</sup>	Placebo N=5,113 n (%)
Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Úmrtí z jakékoliv příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)

Kardiovaskulární úmrtí	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Úmrtí z jakékoli příčiny	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Infarkt myokardu	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Cévní mozková příhoda	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Trombóza stentu	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) modifikovaná analýza záměru k léčbě (celková analýza záměru k léčbě pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

\* statisticky superiorní

\*\* nominálně významné

**Tabulka 5. Bezpečnostní výsledky fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacientů podstupující PCI**

Hodnocená populace	Pacienti s nedávno prodělaným akutním koronárním syndromem podstupující perkutánní koronární intervenci (PCI) <sup>a)</sup>	
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=3114 n (%) HR (95% CI) p-hodnota <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Kardiovaskulární úmrtí	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Úmrtí z jakékoli příčiny	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Infarkt myokardu	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Cévní mozková příhoda	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Trombóza stentu	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) modifikovaná sada pro analýzu podle záměru k léčbě (celková sada pro analýzu podle záměru k léčbě pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

\*\* nominálně signifikantní

**Tabulka 6. Výsledky bezpečnosti fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Hodnocená populace	Pacienti s nedávno prodělaným akutním koronárním syndromem <sup>a)</sup>	
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5,115 n (%) HR (95% CI) p-hodnota <sup>b)</sup>	Placebo N=5,125 n (%)
Závažné TIMI krvácivé příhody nesouvisející s CABG	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)

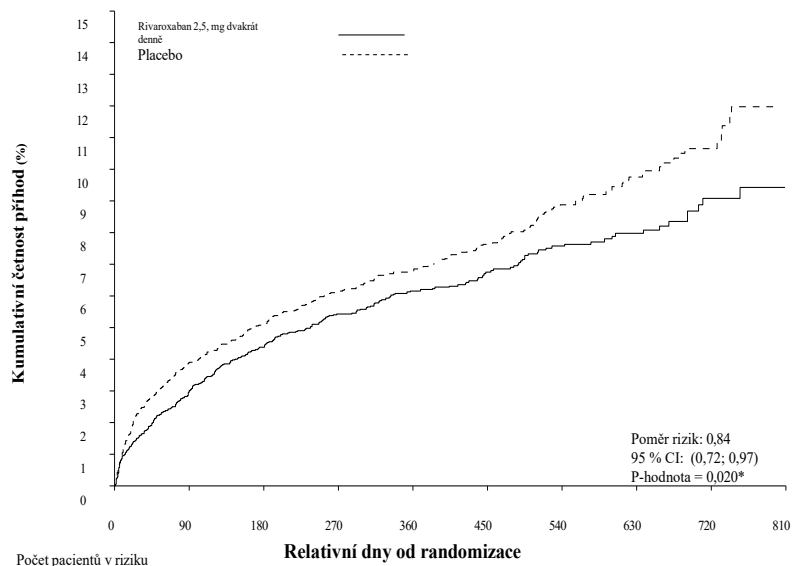
Fatální krvácivé příhody	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Symptomatické intrakraniální krvácení	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hypotenze vyžadující léčbu intravenózními ionotropními látkami	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Chirurgický zákrok kvůli pokračujícímu krvácení	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuze 4 nebo více krevních jednotek za 48 hodin	19 (0,4%)	6 (0,1%)

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

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

\* statisticky významné

**Obrázek 1. Doba do prvního výskytu primárního cílového parametru účinnosti (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda)**



Počet pacientů v riziku

Rivaroxaban	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

### ICHS/PAD

Studie fáze III COMPASS (27 395 pacientů, 78,0 % mužů a 22,0 % žen) prokázala účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v prevenci kompozitu KV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS nebo symptomatickým PAD. Pacienti byli sledováni v mediánu 23 měsíců a maximálně 3,9 roku.

Subjekty bez kontinuální potřeby léčby inhibítorem protonové pumpy byly randomizováni k podávání pantoprazolu nebo placebo. Všichni pacienti byli následně randomizováni k podávání rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně/ASA 100 mg jednou denně, rivaroxabanu 5 mg dvakrát denně nebo ASA 100 mg jednou denně a jejich odpovídajícího placebo v poměru 1:1:1.

Pacienti s ICHS měli ICHS s postižením více cév a/nebo předchozí IM. U pacientů ve věku < 65 let byla vyžadována ateroskleróza alespoň dvou cévních puvodí nebo alespoň dva další

kardiovaskulární rizikové faktory.

U pacientů s PAD byly provedeny zákroky, jako např. bypass nebo perkutánní transluminální angioplastika nebo amputace končetiny nebo chodidla pro arteriální onemocnění nebo měli pacienti intermitentní klaudikaci s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny nebo předchozí revaskularizaci karotidy nebo asymptomatickou stenózu karotidy  $\geq 50\%$ .

Vylučující kritéria zahrnovala potřebu duální antiagregační léčby nebo antiagregační léčby jiné než ASA nebo perorální antikoagulační léčby, pacienty s vysokým rizikem krvácení, pacienty se srdečním selháním s ejekční frakcí < 30 % nebo třídy III nebo IV dle New York Heart Association, pacienty s jakýmkoli typem ischemického, nelakunárního typu cévní mozkové příhody během minulého 1 měsíce nebo s anamnézou hemoragického nebo lakunárního typu cévní mozkové příhody.

Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně byl ve srovnání s ASA 100 mg superiorní ve snížení primárního kompozitního cíle KV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody (viz tabulka 7 a obrázek 2).

U pacientů léčených rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně ve srovnání s pacienty, kteří dostávali ASA 100 mg došlo k významnému zvýšení příhod primárního bezpečnostního cíle (modifikované ISTH příhody závažného krvácení) (viz tabulka 8).

U primárního cíle účinnosti byl pozorovaný přínos rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně plus ASA 100 mg jednou denně ve srovnání s ASA 100 mg jednou denně s HR=0,89 (95% CI 0,7–1,1) u pacientů ve věku  $\geq 75$  let (incidence: 6,3 % vs 7,0 %) a s HR=0,70 (95 % CI 0,6–0,8) u pacientů ve věku < 75 let (3,6 % vs 5,0 %). U modifikovaného ISTH závažného krvácení bylo pozorováno zvýšení rizika s HR=2,12 (95% CI 1,5–3,0) u pacientů ve věku  $\geq 75$  let (5,2 % vs 2,5 %) a s HR=1,53 (95% CI 1,2–1,9) u pacientů ve věku < 75 let (2,6 % vs 1,7 %).

Přidání 40 mg pantoprazolu jednou denně k antitrombotické studijní medikaci u pacientů bez klinické potřeby inhibitoru protonové pumpy neprokázalo žádný přínos v prevenci gastrointestinálních příhod v horní části (tj. kombinace krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, ulcerace v horní části gastrointestinálního traktu nebo obstrukce nebo perforace v horní části gastrointestinálního traktu); incidence gastrointestinálních příhod v horní části byla 0,39/100 pacientoroků ve skupině s pantoprazolem 40 mg jednou denně a 0,44/100 pacientoroků ve skupině s placebem jednou denně.

**Tabulka 7. Výsledky účinnosti studie fáze III COMPASS**

Hodnocená populace	Pacienti s ICHS/PAD <sup>a)</sup>					
	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N=9152		ASA 100 mg jednou denně N=9126		HR (95% CI)	p-hodnota <sup>b)</sup>
Léčebná dávka	Pacienti s příhodami	KM %	Pacienti s příhodami	KM %		
CMP, MI nebo KV úmrtí	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*

- CMP	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- KV úmrtí	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalita ze všech příčin	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Akutní končetinová ischemie	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

<sup>a)</sup> soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

<sup>b)</sup> vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

\* Snížení primárního parametru účinnosti bylo statisticky superiorní.

CI: interval spolehlivosti; KM %: Kaplan-Meierovy odhady kumulativní incidence (rizika) za 900 dnů;

KV: kardiovaskulární; IM: infarkt myokardu; od: jednou denně

**Tabulka 8. Výsledky bezpečnosti studie fáze III COMPASS**

Hodnocená populace	Pacienti s ICHS/PAD <sup>a)</sup>		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jednou denně N=9126 n (kumul. riziko %)	Poměr rizik (95 % CI)  p-hodnota <sup>b)</sup>
Modifikované ISTH závažné krvácení	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- příhoda fatálního krvácení	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatické krvácení do kritického orgánu (nefatální)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Krvácení do operačního místa vyžadující reoperaci (nefatální, ne do kritického orgánu)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Krvácení vedoucí k hospitalizaci (nefatální, ne do kritického orgánu, nevyžadující reoperaci)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- S hospitalizací přes noc	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Bez hospitalizace přes noc	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Závažné gastrointestinální krvácení	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Závažné intrakraniální krvácení	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

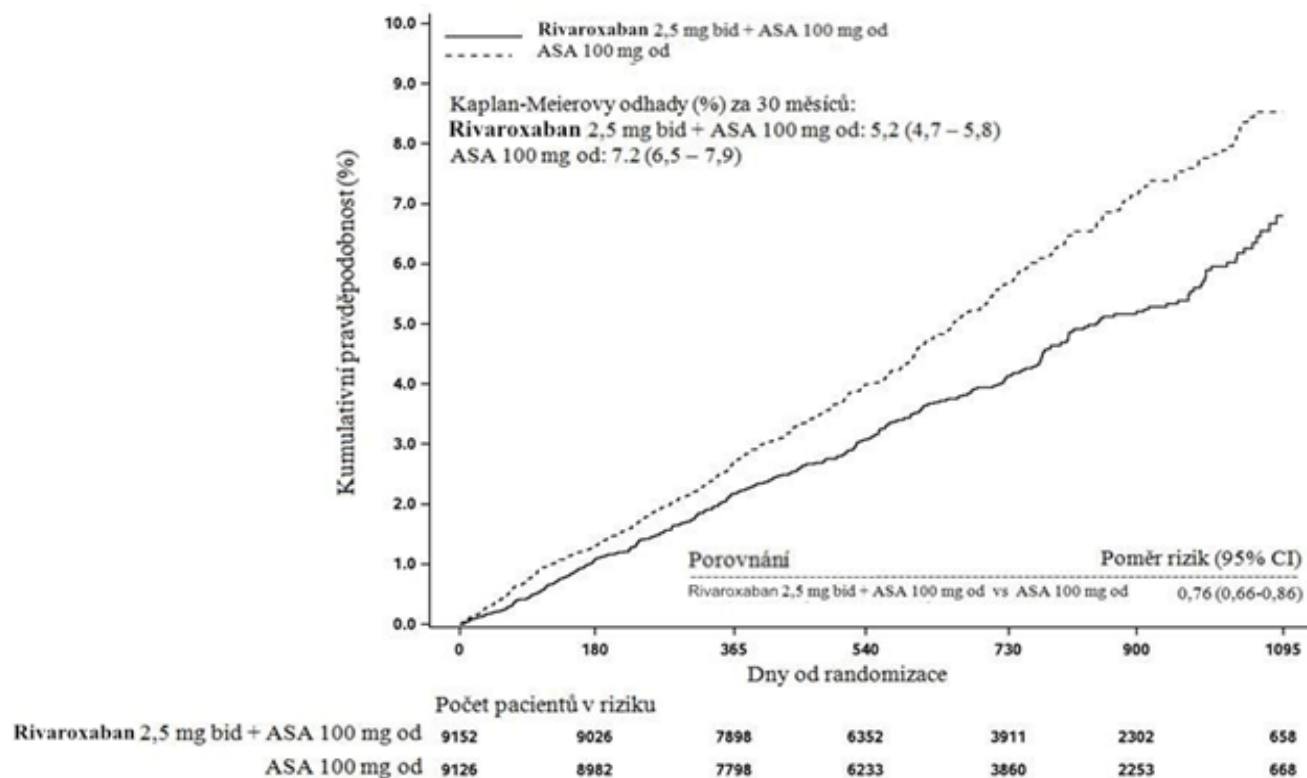
<sup>a)</sup> soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

<sup>b)</sup> vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

bid: dvakrát denně; CI: interval spolehlivosti; kumul. riziko: kumulativní incidence (riziko) (Kaplan-Meierovy odhady) za 30 měsíců; ISTH: Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu

(International Society on Thrombosis and Haemostasis); od: jednou denně

**Obrázek 2. Čas do prvního výskytu primárního parametru účinnosti (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, kardiovaskulární úmrtí) ve studii COMPASS**



bid: dvakrát denně; od: jednou denně; CI: interval spolehlivosti

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD

V pilotní fázi III dvojitě zaslepené studie **VOYAGER PAD** bylo 6 564 pacientů po nedávném úspěšném revaskularizačním zákroku na dolní končetině (chirurgickém nebo endovaskulárním včetně hybridních postupů) z důvodu symptomatického PAD náhodně zařazeno do jedné ze dvou skupin antitrombotické léčby: rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně nebo ASA 100 mg jednou denně, a to v poměru 1:1. Pacienti mohli navíc dostávat standardní dávku klopidoogrelu jednou denně po dobu až 6 měsíců. Cílem studie bylo prokázat účinnost a bezpečnost rivaroxabanu plus ASA v prevenci infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí, akutní končetinové ischemie nebo závažné amputace cévní etiologie u pacientů po nedávných úspěšných revaskularizačních výkonech na dolních končetinách z důvodu symptomatického PAD. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku  $\geq 50$  let s dokumentovaným středně závažným až závažným symptomatickým aterosklerotickým PAD na dolních končetinách prokázaným všemi následujícími znaky: klinicky (tj. funkčním omezením), anatomicky (tj. zobrazovacími důkazy PAD distálně od zevní ilické tepny) a hemodynamicky (kotníkový brachiální index [ABI]  $\leq 0,80$  nebo index palec-paže [TBI]  $\leq 0,60$  u pacientů bez předchozí revaskularizace končetin nebo ABI  $\leq 0,85$  nebo TBI  $\leq 0,65$  u pacientů s předchozí revaskularizací končetin). Vyloučení byli pacienti, kteří potřebovali duální antiagregační léčbu po dobu  $> 6$  měsíců nebo jakoukoli další antiagregační léčbu jinou než ASA a klopidoogrel nebo perorální antikoagulační léčbu, a také pacienti s intrakraniálním krvácením, cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze nebo pacienti s eGFR  $< 15$  ml/min.

Průměrná doba sledování byla 24 měsíců a maximální doba sledování byla 4,1 roku. Průměrný věk zařazených pacientů byl 67 let a 17 % pacientů bylo starších 75 let. Medián doby od

indexového revaskularizačního výkonu do zahájení studijní léčby byl v celé populaci 5 dní (6 dní po chirurgické a 4 dny po endovaskulární revaskularizaci včetně hybridních výkonů). Celkem 53,0 % pacientů dostávalo krátkodobou léčbu klopidogrelem s mediánem trvání 31 dní. Podle protokolu studie bylo možné zahájit léčbu co nejdříve, nejpozději však 10 dní po úspěšném kvalifikovaném revaskularizačním výkonu a po zajištění hemostázy.

Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně prokázal superioritu ve snížení primárního kompozitního ukazatele složeného z infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí, akutní končetinová ischemie a závažné amputace cévní etiologie ve srovnání se samotnou ASA (viz tabulka 9). Primární bezpečnostní ukazatel, závažné krvácivé příhody dle TIMI definice, byl u pacientů léčených rivaroxabanem a ASA numericky vyšší v porovnání s ASA samotnou, přičemž nedošlo k nárůstu fatálních nebo intrakraniálních krvácení (viz tabulka 10). Sekundární ukazatele účinnosti byly testovány v předem specifikovaném hierarchickém pořadí (viz tabulka 9).

**Tabulka 9. Výsledky bezpečnosti ze studie fáze III VOYAGER PAD**

Hodnocená populace	Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup>		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N=3,286 n (kumulativní riziko %) <sup>c)</sup>	ASA 100 mg jednou denně N=3,278 n (kumulativní riziko %) <sup>c)</sup>	Poměr rizik (95% CI) <sup>d)</sup>
<b>Primární ukazatel účinnosti<sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5%)</b>	<b>584 (17,8%)</b>	<b>0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Ischemická CMP	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- KV úmrtí	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Akutní končetinová ischemie <sup>f)</sup>	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Závažná amputace cévní etiologie	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
<b>Sekundární ukazatel účinnosti</b>			
Neplánovaná revaskularizace indexové končetiny pro recidivující končetinovou ischemii	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>
Hospitalizace z koronární nebo periferní příčiny (obě dolní končetiny) trombotické povahy	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 <sup>e)*</sup>
Mortalita ze všech příčin	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Příhody VTE	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

<sup>a)</sup> Soubor pro analýzu intention-to-treat, primární analýzy; posouzené výběrem ICAC

<sup>b)</sup> Kompozit infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí (KV úmrtí a neznámá příčina úmrtí), ALI a závažné amputace cévní etiologie

<sup>c)</sup> V úvahu se bere pouze první výskyt analyzované výsledné příhody v rámci rozsahu údajů od subjektu

<sup>d)</sup> HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.

<sup>c)</sup> Jednostranná p-hodnota je založena na log-rank testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.

<sup>d)</sup> Akutní končetinová ischemie je definována jako náhlé významné zhoršení perfuze končetiny, buď s novým pulzním deficitem, nebo vyžadující terapeutický zásah (tj. trombolýzu nebo trombektomii nebo urgentní revaskularizaci) a vedoucí k hospitalizaci

\* Snížení ukazatele účinnosti bylo statisticky superiorní.

ALI: akutní končetinová ischemie; CI: interval spolehlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulární; ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.

**Tabulka 10. Výsledky bezpečnosti studie fáze III VOYAGER PAD**

Hodnocená populace	Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD <sup>a)</sup>		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N=3,256 n (kumulativní riziko %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg jednou denně N=3,248 n (kumulativní riziko %) <sup>b)</sup>	Poměr rizik (95% CI) <sup>c)</sup>  p-hodnota <sup>d)</sup>
TIMI závažné krvácení(CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0.0695
- Fatální krvácení	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniální krvácení	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Zjevné krvácení související s poklesem Hb $\geq$ 5g/dL / hematokrit $\geq$ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH závažné krvácení	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Fatální krvácení	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Nefatální krvácení do kritického orgánu	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH klinicky významné malé krvácení	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

<sup>a)</sup> Soubor pro analýzu bezpečnosti (všechny randomizované subjekty s alespoň jednou dávkou hodnoceného léčiva), ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování

<sup>b)</sup> n = počet subjektů s příhodami, N = počet subjektů s rizikem, % = 100 \* n/N, n/100pacientoroků = poměr počtu subjektů s příhodami / kumulativní doba s rizikem

<sup>c)</sup> HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou

<sup>d)</sup> Dvoustranná p-hodnota je založena na log rank-testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem

#### ICHS se srdečním selháním

Studie **COMMANDER HF** zahrnovala 5 022 pacientů se srdečním selháním a významnou ICHS po hospitalizaci z důvodu dekompenzovaného srdečního selhání. Pacienti byli randomizováni do jedné z dvou léčebných skupin: léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně (n=2 507) nebo odpovídajícím placebem (n=2 515). Celkový medián trvání studie byl 504 dnů. Pacienti museli mít symptomatické srdeční selhání po dobu nejméně 3 měsíců a ejekční frakci levé komory  $\leq$  40 % během jednoho roku před zařazením do studie. Na počátku studie byl medián ejekční frakce 34 % (IQR: 28 %-38 %) a 53 % subjektů mělo srdeční selhání třídy NYHA III nebo IV.

Analýza primárního parametru účinnosti (tj. kompozit úmrtí ze všech příčin, infarktu myokardu, anebo CMP) neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a placebem s HR 0,94 (95% CI 0,84-1,05),  $p=0,270$ . U úmrtí ze všech příčin nebyl rozdíl v počtu příhod u pacientů léčených rivaroxabanem nebo placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 11,41 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 11,63 na 100 pacientoroků; HR 0,98; 95% CI 0,87-1,10;  $p=0,743$ ). Četnost příhod infarktu myokardu u rivaroxabanu byl 2,08 na 100 pacientoroků a u placeba 2,52 na 100 pacientoroků (HR 0,83; 95% CI 0,63-1,08;  $p=0,165$ ) a pro CMP u rivaroxabanu 1,08 na 100 pacientoroků a placeba 0,62 na 100 pacientoroků (HR 0,66; 95% CI 0,47-0,95;  $p=0,023$ ). Hlavní bezpečnostní cíl (tj. kompozit fatálního krvácení nebo krvácení do kritického místa s potenciálem trvalého postižení) se vyskytl u 18 pacientů (0,7 %) na léčbě rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a u 23 pacientů (0,9 %) na placebo (HR 0,80; 95% CI 0,43-1,49;  $p=0,484$ ). Ve skupině s rivaroxabanem bylo statisticky významné zvýšení ISTH závažného krvácení ve srovnání s placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 2,04 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 1,21 na 100 pacientoroků; HR 1,68; 95% CI 1,18-2,39;  $p=0,003$ ).

Léčebné účinky u subpopulace pacientů s mírným a středně závažným srdečním selháním ve studii COMPASS byly podobné účinkům celé studované populace (viz bod ICHS/PAD).

#### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Jednorázová a opakovaná dávková studie s křížovým uspořádáním hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku tvrdých tobolek přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg užívaných dvakrát denně ve srovnání s jednotlivými tabletami obsahujícími 2,5 mg rivaroxabanu užívanými dvakrát denně a 100 mg kyseliny acetylsalicylové užívanými jednou denně u zdravých subjektů a u subjektů s obezitou (viz bod 5.1).

Studie prokázala, že farmakokinetika rivaroxabanové složky tvrdých tobolek přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg při jednorázové dávce je bioekvivalentní rivaroxabanu podávanému současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) jako jednotlivými léčivými přípravky. Farmakodynamická ekvivalence mezi tvrdými tobolkami přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylové podávanou současně s rivaroxabanem je uvedena v bodě 5.1.

Následující informace odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v tvrdých tobolkách přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2,5 mg/50 mg.

#### Absorpce

##### *Rivaroxaban*

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 dávce 2,5 mg a 10 mg AUC ani  $C_{max}$  rivaroxabanu. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tablety lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do dávky 15 mg jednou denně přibližně lineární. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou 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. Proto by se mělo zabránit podání rivaroxabanu distálně od žaludku, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a  $C_{max}$ ) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálně ve formě rozdrcené 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.

#### *Kyselina acetylsalicylová*

V závislosti na galenické formě je acetylsalicylová kyselina po perorálním podání rychle a zcela absorbována. Zbývající acetylová část acetylsalicylové kyseliny podléhá částečnému hydrolytickému štěpení při průchodu sliznicí gastrointestinálního traktu. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 10–20 minut (acetylsalicylová kyselina) a 0,3–2 hodiny (celkový salicylát).

#### Distribuce

##### *Rivaroxaban*

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

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Vazba na plazmatické proteiny v lidské krvi závisí na koncentraci; byly zjištěny hodnoty od 49 % do více než 70 % (acetylsalicylová kyselina) a od 66 % do 98 % (salicylová kyselina). Salicylová kyselina může být detekována v mozkomíšním moku a synoviální tekutině po perorálním podání acetylsalicylové kyseliny. Salicylová kyselina prochází placentou a přechází do mateřského mléka.

#### Biotransformace a eliminace

##### *Rivaroxaban*

Z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky degradují, z čehož je polovina vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami přímo jako nezměněná léčivá látka, hlavně prostřednictvím aktivní renální 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 omezoována mírou absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

### *Kyselina acetylsalicylová*

Acetylsalicylová kyselina je před, během a po absorpci přeměňována na svůj hlavní metabolit, salicylovou kyselinu. Metabolity jsou převážně vylučovány ledvinami. Kromě salicylové kyseliny patří mezi hlavní metabolity acetylsalicylové kyseliny glycinový konjugát salicylové kyseliny (salicylurová kyselina), etherové a esterové glukuronidy salicylové kyseliny (salicylfenolový glukuronid a salicylacetylglukuronid) a gentisová kyselina, která vzniká oxidací salicylové kyseliny a jejím glycinovým konjugátem.

Eliminační kinetika salicylové kyseliny je do značné míry závislá na dávce, protože kapacita metabolismu salicylové kyseliny je omezená (eliminační poločas se pohybuje mezi 2 a 30 hodinami). Eliminační poločas acetylsalicylové kyseliny je pouze několik minut; eliminační poločas salicylové kyseliny je 2 hodiny po dávce 0,5 g acetylsalicylové kyseliny a 4 hodiny po dávce 1 g; při jednorázové dávce 5 g se zvyšuje na 20 hodin.

### Zvláštní populace

#### *Pohlaví*

Mezi muži a ženami nebyl žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice přípravku.

#### *Starší populace*

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně 1,5x 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) měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

#### *Rozdíly mezi etniky*

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

### Porucha funkce jater

Pacienti s cirhózou s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých pacientů. U pacientů trpících cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými subjekty. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. O účinku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena ve srovnání se zdravými subjekty 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou třídy B a C dle Childa a Pugh. (viz bod 4.3).

### Porucha funkce ledvin

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), středně těžkou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu

(AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6x. 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. 2,0x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4x. 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. Rivaroxaban je u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min nutno používat s opatrností (viz bod 4.4).

#### Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně jako prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 h a asi 12 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 47 (13-123) a 9,2 (4,4-18) µg/l.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Po podání velkého rozmezí dávek (5-30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika cílovými parametry PD (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest). Vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu Emax. 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 studii fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých subjektů.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban/Acetylsalicylic acid Sandoz 2.5 mg/50 mg tvrdé tobolky nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku.

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

Konvenční studie podle současně uznávaných standardů pro hodnocení toxicity na reprodukci a vývoj nejsou k dispozici.

Studie s rivaroxabanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban je vylučován do mateřského mléka. Ve studii hodnotící plodnost samců a samic potkanů nebyly po podávání rivaroxabanu pozorovány žádné účinky.

Toxikologický bezpečnostní profil rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové byl stanoven na základě experimentů na zvířatech a rozsáhlých klinických zkušeností u člověka. Nejsou k dispozici žádné nové předklinické údaje, které by byly relevantní nad rámec údajů již uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Laktóza

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Natrium-lauryl-sulfát

Poloxamer

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát (E 470b)

Obal tobolky

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Želatina

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

*Al-OPA/Al/PVC blistry:*

18 měsíců

*HDPE lahvičky:*

2 roky

Po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednotlivá balení obsahující 56 tvrdých tobolek a vícečetná balení po 196 (4 balení po 49) tvrdých tobolek v Al-OPA/Al/PVC blistrech.

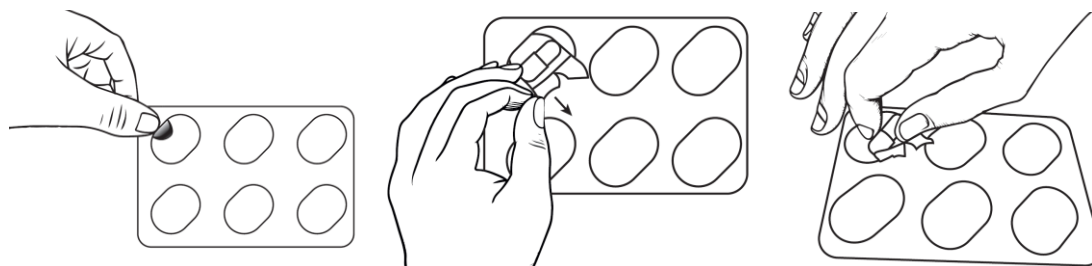
HDPE lahvičky s vysoušedlem a dětským bezpečnostním uzávěrem z PP obsahující 56 tvrdých tobolek.

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.

Tobolka má být vyjmuta z kapsy blistru opatrně po roztržení hliníkové fólie poblíž okraje kapsy na spodní straně blistru, jak je znázorněno na obrázcích níže.



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Píkrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

16/200/25-C

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

Datum první registrace: 26. 5. 2026

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 5. 2026