SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,51 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)
Světle červené, kulaté, bikonvexní tablety (průměr 6 mm, poloměr zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „10“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu perorálně jednou denně. První dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci, pokud byla nastolena hemostáza.

Délka léčby závisí na individuálním riziku žilního tromboembolismu u pacienta, které je dáno typem operace.
- U pacientů absolvujících velkou operaci kyčle doporučujeme užívání po dobu 5 týdnů.
- U pacientů absolvujících velkou operaci kolena doporučujeme užívání po dobu 2 týdnů.

Pokud pacient vynechá dávku, musí ji užít hned po zjištění a potom pokračovat následující den jednou tabletou denně jako předtím.

Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie
Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

Krátkodobou léčbu (alespoň 3 měsíce) je třeba zvážit u pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií provokovanou významnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným velkým chirurgickým zákrokem nebo úrazem). Delší léčba se má zvážit u pacientů s provokovanou hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií nesouvisející s významnými přechodnými rizikovými faktory, s neprovokovanou hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií nebo recidivující hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v anamnéze.

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xarelto 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.

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

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

K usnadnění změny dávkování po 21. dnu léčby z 15 mg na 20 mg při léčbě HŽT/PE je registrované balení pro zahájení léčby přípravkem Xarelto pro první 4 týdny léčby.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1.-21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 15mg tablety najednou. Pacient by měl pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto
U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě INR $\leq$ 2,5.

Při převodu pacientů z antagonistů vitaminu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hodnoty mezinárodního normalizačního poměru (INR) falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xarelto validní, a proto by neměl být používán (viz bod 4.5).

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitaminu K (VKA)
Během přechodu z přípravku Xarelto na antagonisty vitaminu K existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Xarelto může přispět ke zvýšení INR. U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Xarelto na antagonisty vitaminu K by měli být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota INR ≥ 2,0. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitaminu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Xarelto tak antagonisty vitaminu K, by nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku Xarelto. Jakmile je přípravek Xarelto 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 Xarelto
U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakciovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterálně podávaná antikoagulancia
První dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace
Ledvinová nedostatečnost
Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Xarelto je proto u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

- Pro prevenci žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu není úprava dávky nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) nebo střední renální nedostatečností (clearance kreatininu 30-49 ml/min) (viz bod 5.2).

- Pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie není nutná úprava doporučené dávky u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).
  U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností: Pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
  Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Jaterní nedostatečnost
Xarelto je kontraindikováno u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C (viz body 4.3 a 5.2).

Starší populace
Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost
Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pohlaví
Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost tablet přípravku Xarelto 10 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto 10 mg tablety dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání
Přípravek Xarelto je pro perorální podání.
Tablety se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Rozdrcení tablet
Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně.
Rozdrcená tableta může být také podána gastrickou sondou (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), 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).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení
Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivé komplikace a anemie (viz bod 4.8). U pacientů, jimž je přípravek Xarelto podáván pro prevenci žilního tromboembolismu po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu lze sledování zajistit pravidelným klinickým vyšetřováním pacientů, pečlivým sledováním stavu drenáže operační rány a pravidelným měřením hemoglobinu.
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).

Ledvinová nedostatečnost
U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto je proto u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).
U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30-49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky
Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

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

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

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

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

Pacienti s nádorovým onemocněním
Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami
Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatétrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem
Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitaminu K.

Operace fraktury krčku kosti stehenní
Rivaroxaban nebyl hodnocen z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby v intervenčních klinických studiích u pacientů absolvujících operace pro frakturu krčku kosti stehenní.

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současné použití léčivých přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud se zjistí neurologické potíže, je nutno urgentně stanovit diagnózu a zajistit léčbu. Před neuroaxiální intervencí lékař zváží potenciální přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprofylaxe.
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).
Epidurální katetr se neodstraňuje dříve než 18 hodin po posledním podání rivaroxabanu. Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.
Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu jiném než elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 10 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem.
Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba přípravkem Xarelto 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

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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

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 střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max}, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

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

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně silněinhibuje CYP3A4 a P-gp, způsobuje 1,3násobný nárůst středních hodnot AUC a C_{max} rivaroxabanu. Interakce s erythromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. U pacientů s mírnou insuficiencí ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální 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 středních 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky
Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg, jednorázová dávka) s rivaroxabanem (10 mg, jednorázová dávka) byl zjištěn aditivní vliv na inhibici faktoru Xa, a to bez dalších účinků na výsledky testů srážení krve (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivňoval farmakokinetiku rivaroxabanu.
Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace trombocytů
Při současném podávání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo zjištěno klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Některé osoby však mohou mít silnější farmakodynamickou odezvu. Žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové.
Klopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale u části populace pacientů došlo k relevantnímu nárůstu doby krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

Postupovat opatrně je třeba, pokud jsou pacienti současně léčeni NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krváceni (viz bod 4.4).

SSRI/SNRI
Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při současném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla u všech léčebných skupin pozorována numericky vyšší četnost závažného i méně závažného klinicky významného krvácení.

Warfarin
Převod pacientů z antagonisty vitaminu 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 použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou *(Hypericum perforatum)*) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli 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).

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

bod 4.3).
Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

Indikace	**Počet pacientů***	**Celková denní dávka**	**Maximální délka léčby**
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů

Indikace	**Počet pacientů***	**Celková denní dávka**	**Maximální délka léčby**
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1.-21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti s cílem dosáhnout podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých s HŽT léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidogrel či tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu
** Ze studie VOYAGER PAD

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

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

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientoroků[#]	0,74 na 100 pacientoroků***[#]

* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.
** Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.
*** Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.
[#] Ze studie VOYAGER PAD.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Frekvence jsou definovány takto:
velmi časté (≥ 1/10)
časté (≥ 1/100 až < 1/10)
méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
velmi vzácné (< 1/10 000)
není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů)[A], trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolest hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy				
Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa[A], průjem, zvracení[A]	Sucho v ústech			

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran[A]		Vaskulární pseudoaneurysma[C]		

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů po plánované náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu
B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen < 55 let
C: pozorováno jako méně časté u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)
* Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem specifikovaný selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyl zjištěn žádný nový nežádoucí účinek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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, krvácení v urogenitálním traktu 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 krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.
V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec „Léčba krvácení“). Z důvodu omezené absorpce se očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších.
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 by měla 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotické látky, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF01

Mechanismus účinku
Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější cestu koagulační kaskády, a inhibuje vznik trombinu i vytváření trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, a pokud je pro test použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů absolvujících velkou ortopedickou operaci se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 13 až 25 s (výchozí hodnoty před operací byly 12 až 15 s).

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n=22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 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) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

Klinický program rivaroxabanu měl prokázat účinnost rivaroxabanu při prevenci VTE, tedy proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů absolvujících rozsáhlé ortopedické operace dolních končetin. Přes 9 500 pacientů (7 050 absolvujících totální náhradu kyčelního kloubu a 2 531 implantaci totální endoprotézy kolenního kloubu) bylo sledováno v kontrolovaných randomizovaných dvojitě slepých studiích fáze III – programu RECORD.

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

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 4) rivaroxaban významně snížil výskyt všech VTE (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická DVT, nefatální PE a smrt) a závažných typů VTE (proximální DVT, nefatální PE a smrt vinou VTE) tedy předem stanovených primárních a hlavních sekundárních cílů účinnosti. Kromě toho byl ve všech třech studiích výskyt symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí vinou VTE) u rivaroxabanem léčených pacientů oproti enoxaparinu nižší.

Hlavní bezpečnostní cíl, závažné krvácení, vykazoval srovnatelnou četnost u pacientů léčených rivaroxabanem (10 mg) i enoxaparinem (40 mg).

Tabulka 4: Účinnost a bezpečnost – výsledky z klinických studií fáze III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populace studie:	4 541 pacientů absolvujících totální náhradu kyčelního kloubu			2 509 pacientů absolvujících totální náhradu kyčelního kloubu			2 531 pacientů absolvujících implantaci totální endoprotézy kolenního kloubu		
Dávkování přípravků a délka podávání po operaci	Rivaroxaban 10 mg jednou denně 35 ± 4 dny	Enoxaparin 40 mg jednou denně 35 ± 4 dny	p	Rivaroxaban 10 mg jednou denně 35 ± 4 dny	Enoxaparin 40 mg jednou denně 12 ± 2 dny	p	Rivaroxaban 10 mg jednou denně 12 ± 2 dny	Enoxaparin 40 mg jednou denně 12 ± 2 dny	p
Všechny VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Závažné VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatické VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Závažná krvácení	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analýza spoolovaných výsledků z uvedených studií fáze III potvrdila údaje získané v jednotlivých studiích ohledně snížení celkových VTE, závažných VTE a symptomatických VTE při užívání rivaroxabanu 10 mg jednou denně, a to v porovnání s dávkami 40 mg enoxaparinu jednou denně.

Kromě fáze III RECORD programu byla provedena poregistrační neintervenční otevřená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů, kteří podstoupili rozsáhlou ortopedickou operaci kyčle nebo kolena, k porovnání rivaroxabanu a ostatní farmakologické tromboprofylaxe (standardní péče) v reálné klinické praxi. Symptomatická hluboká žilní trombóza se vyskytla u 57 (0,6 %) pacientů ve skupině dostávající rivaroxaban (n=8 778) a u 88 (1,0 %) pacientů dostávajících standardní léčbu (n=8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); bezpečnostní populace). Závažné krvácení se vyskytlo u 35 (0,4 %) pacientů ze skupiny dostávající rivaroxaban a u 29 (0,3 %) pacientů dostávajících standardní léčbu (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Výsledky byly tedy v souladu s výsledky z pivotních randomizovaných studií.

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy.
Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.
V úvodní 3týdenní léčbě akutní hluboké žilní trombózy byl podáván rivaroxaban v dávce 15 mg dvakrát denně. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo hodnoceno 4 832 pacientů s akutní plicní embolií v léčbě plicní embolie a v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

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

V obou studiích Einstein DVT a Einstein PE zahrnoval srovnávaný léčebný režim enoxaparin podávaný minimálně 5 dnů v kombinaci s antagonisty vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR (≥≥ 2,0). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo hodnoceno 1 197 pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

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

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální plicní embolie nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Pacienti s indikací pokračujícího podávání léčebných dávek antikoagulačních přípravků byli ze studie vyřazeni. Trvání léčby bylo až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián 351 dní). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byl srovnáván se 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně.

Primárním parametrem účinnosti byl symptomatický recidivující žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 5) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitaminu K v primárním parametru účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); poměr rizik (HR): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test superiority)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s poměrem rizik 0,67 ((95% CI: 0,47-0,95), s nominální hodnotou $p = 0,027$) ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 60,3 % pro průměrnou dobu léčby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % doby pro skupiny s plánovanou léčbou 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém INR rozmezí 2,0-3,0) ve stejně velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($p=0,932$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban[a)] 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 731	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 718
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1 %)	0
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu K

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

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

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

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

Populace studie	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban[a)] 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 419	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 413
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu K

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

Byla provedena predefinovaná poolovaná analýza výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z poolované analýzy studií fáze III Einstein DVT a Einstein PE

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban[a)] 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 nebo12 měsíců N=4 131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu K

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

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 8) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

Populace studie	Pokračování léčby u 1 197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban[a)] 6 nebo 12 měsíců N = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N = 594
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně
* $p < 0,0001$ (superiorita), poměr rizik: 0,185 (0,087-0,393)

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 9) byl v primárním parametru účinnosti jak rivaroxaban 20 mg, tak rivaroxaban 10 mg lepší než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní bezpečnostní parametr (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg.

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

Populace studie	**Pokračování v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu u 3 396 pacientů**		
Dávkování	**Rivaroxaban 20 mg jednou denně N=1 107**	**Rivaroxaban 10 mg jednou denně N=1 127**	**Kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně N=1 131**
Medián doby léčby [rozsah mezi kvartily]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiorita), rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20-0,59)
** $p < 0,001$ (superiorita), rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)
[++] Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.
Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40-1,50), 0,91 (95% CI: 0,54-1,54) a 0,51 (95%-CI: 0,24-1,07).
Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci DVT a PE u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro symptomatické/klinicky zjevné VTE/tromboembolické příhody vedoucí k hospitalizaci kolísala od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) v UK do 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností na 100 pacientoroků 0,31(95% CI 0,23 – 0,42) pro intrakraniální krvácení, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) pro gastrointestinální krvácení, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) pro urogenitální krvácení a 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) pro ostatní krvácení.

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou
V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným rozhodnutím o sledovaném cílovém parametru byl porovnáván rivaroxaban s warfarinem u pacientů s trombózou v anamnéze, kteří měli diagnostikovaný antifosfolipidový syndrom a vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivních ve všech 3 antifosfolipidových testech: na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla po zařazení 120 pacientů předčasně ukončena z důvodu příliš vysokého výskytu příhod u pacientů zařazených do ramene s rivaroxabanem. Průměrná délka sledování byla 569 dní. Randomizováno bylo 59 pacientů k užívání rivaroxabanu 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 k užívání warfarinu (INR 2,0-3,0). K tromboembolickým příhodám došlo u 12 % pacientů randomizovaných k užívání rivaroxabanu (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných k užívání warfarinu nebyly hlášeny žádné příhody. K velkému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
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 %). Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tablety lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.Užívání při jídle neovlivňuje při 2,5mg a 10mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu. Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází

ke snížení biologické dostupností a míra absorbce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou v rozmezí od 30 % do 40 %, kromě dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).
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 tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.
Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os 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.

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

Biotransformace a eliminace
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 ledvinové sekrece.
Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a hydrolýza amidových vazeb. Na základě *in vitro* experimentů je zřejmé, že rivaroxaban slouží jako substrát transportních proteinů – P-gp (P-glykoprotein) a BCRP (breast cancer resistance protein).
Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou přípravku v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem ke 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 omezována 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.

Zvláštní skupiny
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.

Jaterní nedostatečnost
Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou pacientů se srovnatelným zdravotním stavem. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou ledvinovou nedostatečností. O účinku u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje.
Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se střední jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se střední jaterní nedostatečností 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 cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C (viz bod 4.3).

Ledvinová nedostatečnost
Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50-80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30-49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) ledvinovou nedostatečností 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 ledvinovou nedostatečností 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 jako prevenci žilního tromboembolismu (VTE) 10 mg jednou denně byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 h a asi 24 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 101 (7-273) a 14 (4-51) µg/l.

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy
Po podání různě velkých dávek (5-30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika konečnými cílovými ukazateli PD (inhibice faktoru Xa , PT, aPTT, Heptest). Vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu E_{max}. U PT byly údaje lépe vyjádřeny pomocí lineárního ohraničeného modelu. Hodnoty PT se významně lišily v závislosti na použitých reagenciích. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledek analýz PK/PD ve studii fáze II a III byl v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny operací, následkem toho byl zjištěn rozdíl v počátečních hodnotách a v hodnotách zaznamenaných den po operaci.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku v indikaci primární prevence VTE.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a juvenilní toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.
Účinky pozorované ve studii toxicity při opakovaném podání byly způsobeny hlavně zesílenou farmakologickou aktivitou rivaroxabanu. Při klinicky relevantních úrovních expozice byly u potkanů pozorovány zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.
U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. hemoragickými komplikacemi). V klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryonální a fetální toxicita (post-implantační pokles, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt malformací a také placentárních změn.
V prenatálních a postnatálních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (2910)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:
Makrogol (3350)
Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 5, 10, 14, 28, 30 nebo 98 potahovaných tablet v blistrech z PP/Al fólie.
Krabičky obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.
Multibalení obsahujících 10 balení po 10 x 1 tabletě (100 potahovaných tablet) v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.
Krabičky obsahující 5, 10 nebo 30 potahovaných tablet v blistrech z fólie PVC/PVDC/Al.
HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Drcení tablet
Tablety rivaroxabanu lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Sondu je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání 10mg tablet není nutná bezprostřední aplikace enterální výživy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

27.6.2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.