SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna potahovaná tableta obsahuje 33,92 mg laktózy (jako monohydrát) viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)
Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety (průměr 6 mm, poloměr zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „2,5“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, 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 Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně.

- *AKS*

Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně by měli rovněž užívat denní dávku 75-100 mg ASA nebo denní dávku 75-100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu.

Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvážením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno

individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené (viz bod 5.1).

Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu (včetně revaskularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba.

- *ICHS/PAD*

Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75-100 mg ASA.

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

Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zváženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení.

- *AKS, ICHS/PAD*

Současné podávání s protidestičkovou léčbou
U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu.

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s duální protidestičkovou léčbou byla hodnocena u pacientů
- s nedávným AKS v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin (viz bod 4.1) a
- po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD v kombinaci s ASA a případně s krátkodobým užíváním klopidogrelu (viz body 4.4 a 5.1).

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvojnásobuje, aby se nahradila vynechaná dávka.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto
Při převodu pacientů z antagonistů vitaminu K na přípravek Xarelto mohou být po užití přípravku Xarelto hodnoty mezinárodního normalizovaného 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 poruchou funkce ledvin (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).
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).

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 body 4.4 a 5.2)
Riziko krvácení se zvyšuje se zvyšujícím se věkem (viz bod 4.4).

Tělesná hmotnost
Dávky bez úprav (viz body 4.4 a 5.2)

Pohlaví
Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost tablet přípravku Xarelto 2,5 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto 2,5 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).

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

Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemorhagickým 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).
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

U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s protidestičkovými léčivými přípravky: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s ASA.
U pacientů po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD byla zkoumána účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci se samotnou protidestičkovou léčbou ASA nebo ASA plus krátkodobě podávaným klopidogrelem. V případě potřeby by duální protidestičková léčba klopidogrelem měla být krátkodobá; je třeba se vyhnout dlouhodobé duální protidestičkové léčbě (viz bod 5.1).

Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými léčivými přípravky, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se.
V průběhu léčby se doporučuje pacienta klinicky sledovat v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby.

<u>Riziko krvácení</u>

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 podávaným spolu s monoterapií nebo duální protidestičkovou léčbou častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingiválním, 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 Xarelto 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).

Ledvinová nedostatečnost
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. Přípravek Xarelto musí být u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min užíván s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2). 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 Xarelto používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky
Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémově podávanými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteáz (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), 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 body 4.5 a 5.1).
Pacienti léčení přípravkem Xarelto a protidestičkovými léčivými přípravky by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení.

Jiné rizikové faktory krvácení

Rivaroxaban, podobně jako jiná antitrombotika, není doporučen u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané krvácivé poruchy
- léčbou 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 ≥ 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin. Pravidelně má být hodnocen individuální poměr přínos-riziko léčby.
- s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin.
- 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 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.

Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA)

Pacienti s AKS

Podávání přípravku Xarelto 2,5 mg je v léčbě akutního koronárního syndromu kontraindikováno u pacientů 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 hemorhagický 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 protidestičkovou léčbu, je třeba se léčbě přípravkem Xarelto 2,5 mg 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 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.
S použitím přípravku Xarelto 2,5 mg v kombinaci s protidestičkovými léčivými přípravky v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Inhibitory agregace krevních destiček je třeba vysadit podle pokynů výrobce pro předepisování přípravku.
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.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu
Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg 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 inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku.
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 body 5.1 a 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 a 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) budou pravděpodobně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max}. Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně silně inhibuje CYP3A4 a P-gp, způsobuje 1,3násobný nárůst středních hodnot AUC a C_{max} rivaroxabanu. Interakce s erythromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. U pacientů se sníženou funkcí ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} u pacientů s mírným renálním poškozením 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 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).

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 bezpečnostního profilu
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 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
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich 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 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.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce
Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle tříd orgánových systémů (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	Mozkové 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, nauzea, 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]), porucha funkce 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				

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
	Zvýšení hladiny LDH[A], lipázy[A], amylázy[A]			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran[A]		Cévní pseudoaneurysma[C]		

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů po elektivní 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, 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 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, bolest 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 bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice v případě supraterapeutické 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 by mohly 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 používat pro jiná antikoagulancia.
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 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
AKS
Klinický program rivaroxabanu byl koncipován tak, aby byla prokázána účinnost rivaroxabanu při prevenci kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu (IM) nebo cévní mozkové příhody u pacientů 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 protidestičkovou 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 (medián 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 protidestičkové 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 signifikantně snížil primární kompozitní cílový parametr kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Prospěch byl dán redukcí výskytu kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu a objevil se brzy s konstantním léčebným účinkem během celého sledovaného období (viz tabulka 4 a graf 1). Také první sekundární cílový parametr (úmrtí z jakékoli příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) byl signifikantně snížen. Další retrospektivní analýza prokázala nominální signifikantní snížení incidence trombózy stentu v porovnání s placebem (viz tabulka 4). Incidence hlavního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody dle TIMI nesouvisející s koronárním arteriálním baypassem 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 inotropními látkami a chirurgický zákrok kvůli probíhajícímu krvácení byly u rivaroxabanu a placeba 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.

80 % studijní populace tvořili pacienti se zvýšenými biomarkery (troponin nebo CK-MB) a bez předchozí cerebrovaskulární příhody/tranzitorní ischemické ataky. Výsledky této skupiny byly také konsistentní s celkovými výsledky účinnosti a bezpečnosti.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populace studie	**Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem** [a)]	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5 114 n (%) Poměr rizik (HR) (95% CI) p-hodnota [b)]	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 jakékoli 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 intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)
b) oproti placebu; Log-Rank p-hodnota
* statisticky superiorní
** nominálně významné

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacientů podstupujících PCI

Populace studie	**Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem podstupující PCI[a)]**	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=3 114, n (%) HR (95% CI) p-hodnota [b)]	Placebo N=3 096 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 %)

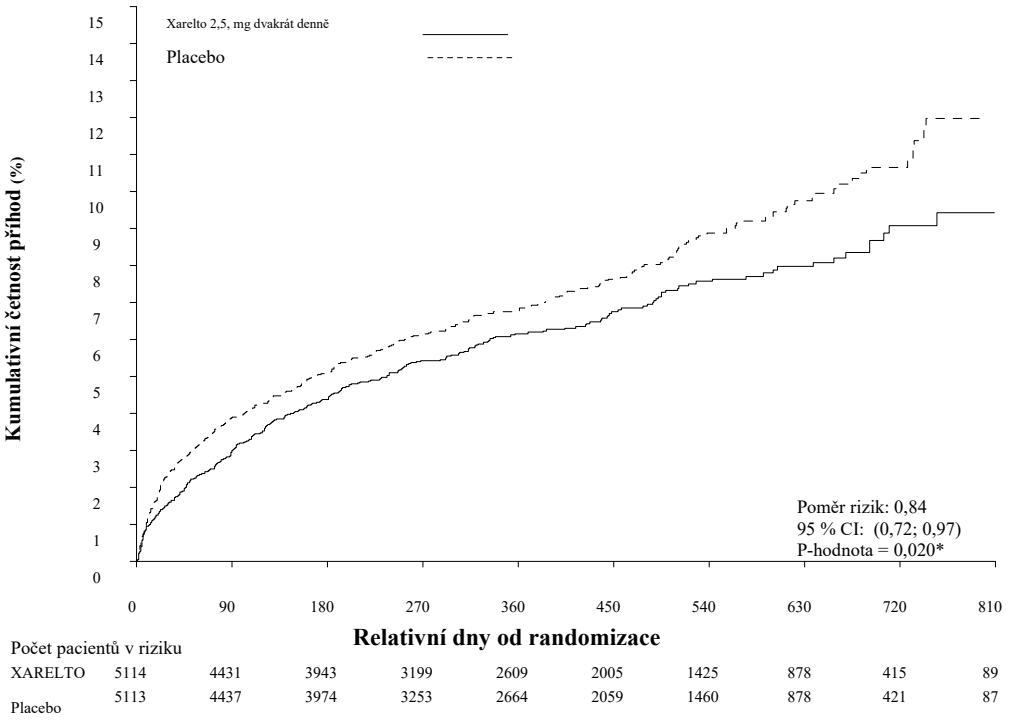
a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)
b) oproti placebu; Log-Rank p-hodnota
** nominálně významné

Tabulka 6: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populace studie	**Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem** [a)]	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5,115, n (%) HR (95% CI) p-hodnota [b)]	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 inotropními 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 placebu; Log-Rank p-hodnota
* statisticky významné

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



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.

Pacienti bez kontinuální potřeby léčby inhibitorem protonové pumpy byly randomizováni k podávání pantoprazolu nebo placeba. 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 placeba 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 povodí 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 ≥ 50 %.

Vylučující kritéria zahrnovala potřebu duální protidestičkové léčby nebo protidestičkové 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 (viz tabulka 8) došlo k významnému zvýšení příhod primárního bezpečnostního cíle (modifikované ISTH příhody závažného krvácení).
U primárního cíle účinnosti byl pozorovaný přínos rivaroxabanu Xarelto 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 ≥ 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 ≥ 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

Populace studie	**Pacienti s ICHS/PAD** [a]					
Léčebná dávka	**Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 9 152**		**ASA 100 mg jednou denně N = 9 126**			
	Pacienti s příhodami	**KM %**	**Pacienti s příhodami**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-hodnota** [b]
CMP, IM 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
- IM	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)	

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy
b) 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

Tabulka 8: Bezpečnostní výsledky studie fáze III COMPASS

Populace studie	**Pacienti s ICHS/PAD** [a]		
Dávkování	**Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9 152 n (kumul. riziko %)**	**ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 n (kumul. riziko %)**	**Poměr rizik (95% CI) p-hodnota** [b]
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

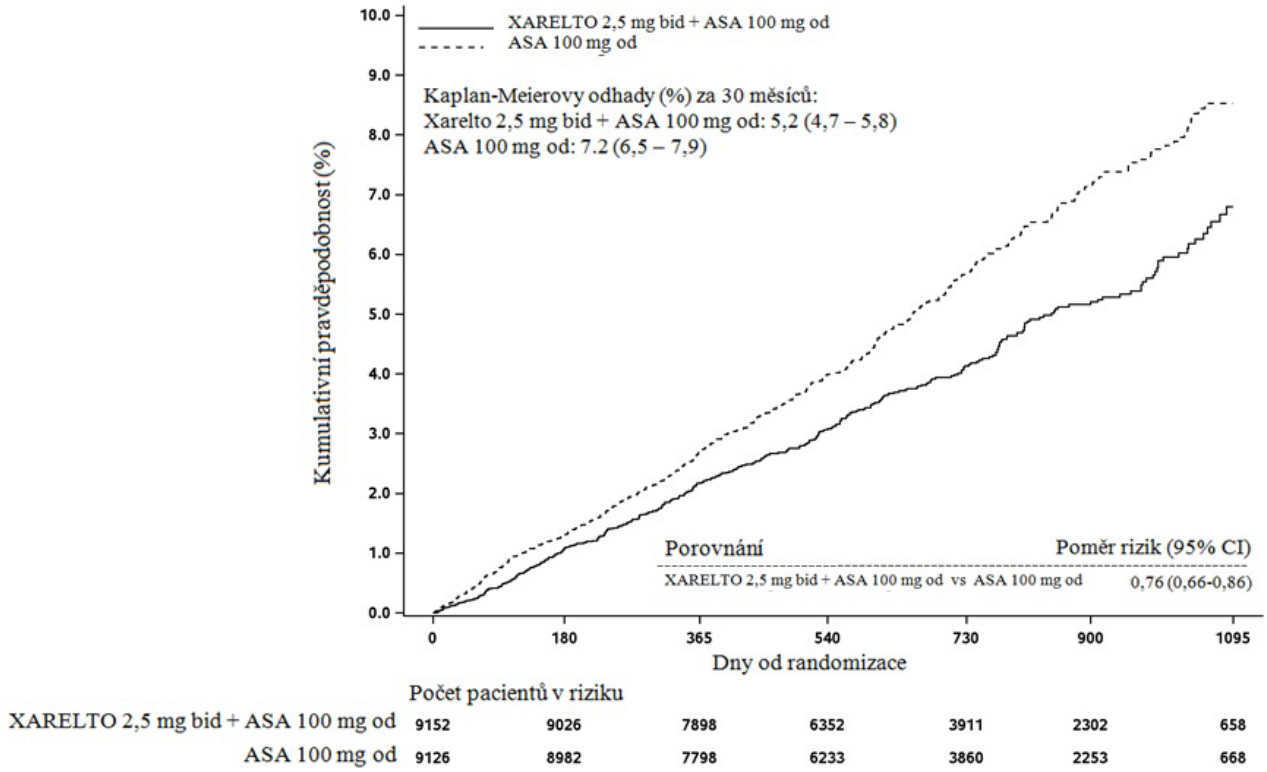
Populace studie	**Pacienti s ICHS/PAD [a)]**		
Dávkování	**Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9 152 n (kumul. riziko %)**	**ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 n (kumul. riziko %)**	**Poměr rizik (95% CI) p-hodnota [b)]**
- Krvácení do operačního místa vyžadující 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

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

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);

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 pivotní dvojitě zaslepené studii fáze III **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 klopidogrelu 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 ≥ 50 let s dokumentovaným středně závažným až závažným symptomatickým aterosklerotickým PAD na dolních končetinách prokázaným všemi následujícími znaky: klinicky (tj. funkčním omezením), anatomicky (tj. zobraz mi důkazy PAD distálně od zevní ilické tepny) a hemodyna tový brachiální index [ABI] 0,0 30 nebo index palec-paže [TBI] < 0,60 u pacientů bez před zí revaskularizací k [TBI ≤ 0,65 u pacientů s předchozí revaskularizací

Počet pacientů v riziku
XARELTO 2,5 mg bid + ASA 100 mg od 9152 9026 7898 6352 3911 2302 658
ASA 100 mg od 9126 8982 7798 6233 3860 2253 668

oraini antikoagulační
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 účinnosti ze studie fáze III VOYAGER PAD

Populace studie	**Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD.** [a]		
Dávkování	**Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 3 286 n (kumulativní riziko %)**[c]	**ASA 100 mg jednou denně N = 3 278 n (kumulativní riziko %)**[c]	**Poměr rizik (95% CI)** [d]
Primární ukazatel účinnosti[b]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043** [e]*
- 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 [f]	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)
Sekundární ukazatel účinnosti			
Neplánovaná revaskularizace indexové končetiny pro recidivující končetinovou ischemii	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 [e]*
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 [e]*
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)

[a] Soubor pro analýzu intention-to-treat, primární analýzy; posouzené výborem ICAC.
[b] Kompozit infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí (KV úmrtí a neznámá příčina úmrtí), ALI a závažné amputace cévní etiologie.
[c] V úvahu se bere pouze první výskyt analyzované výsledné příhody v rámci rozsahu údajů od pacienta.
d) HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.
[e] Jednostranná p-hodnota je založena na log-rank testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.
[f] 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 ze studie fáze III VOYAGER PAD

Populace studie	**Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD.** [a)]		
Dávkování	**Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně** **N = 3 256** **n (kumulativní riziko %)**[b)]	**ASA 100 mg jednou denně** **N = 3 248** **n (kumulativní riziko %)**[b)]	**Poměr rizik (95% CI)** [c)] **p-hodnota** [d)]
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 ≥ 5 g/dl / hematokrit ≥ 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)

[a)] Soubor pro analýzu bezpečnosti (všichni randomizovaní pacienti s alespoň jednou dávkou hodnoceného léčiva), ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.
[b)] n = počet pacientů s příhodami, N = počet pacientů s rizikem, % = 100 * n/N, n/100pacientoroků = poměr počtu pacientů s příhodami / kumulativní doba s rizikem.
[c)] HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.
[d)] 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 ≤ 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 placebu (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).

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 %). 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. 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 %.
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. 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 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 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.

Jaterní nedostatečnost
Pacienti s cirhózou s lehkou poruchou funkce jater (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 zdravých pacientů. U pacientů trpících cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (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 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 dobrovolníky 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 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), 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 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 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 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). Výsledky analýz PK/PD ve studii fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku v indikacích AKS a ICHS/PAD.

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 ztráty, 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)
Žlutý 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 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 nebo 196 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 14 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 2,5mg 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/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

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.