

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU XARELTO® 15 A 20 MG

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety, Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 nebo 20 mg rivaroxabanum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Xarelto 15 mg: Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje 25,4 mg monohydrátu laktózy, viz bod 4.4.

Xarelto 20 mg: Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 22,9 mg monohydrátu laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Xarelto 15 mg: červené, kulaté, bikonvexní tablety (o průměru 6 mm, poloměru zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Xarelto 20 mg: Hnědo-červené, kulaté, bikonvexní tablety (o průměru 6 mm, poloměru zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „20“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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 cévní mozkové příhody a systémové embolizace

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

Léčba přípravkem Xarelto by měla být dlouhodobá za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace převáží riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat v užívání jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být tentýž den zdvojnásobena, aby se nahradila vynechaná dávka.

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 podle tabulky uvedené níže.

	Dávkování	Maximální denní dávka
1. až 21. Den	15 mg dvakrát denně	30 mg
22. den a dále	20 mg jednou denně	20 mg

Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4). Krátkodobá léčba (nejméně 3 měsíce) by měla být indikována na základě přechodných rizikových faktorů (např. operace prodělaná v nedávné době, úraz, imobilizace) a dlouhodobá léčba by měla být indikována na základě trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické HŽT nebo PE.

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 15 mg 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 (22. den a dále), 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 vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených z důvodu prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace by měly být antagonisté vitamínu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hladině INR $\leq 3,0$.

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitamínu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hladině INR $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hladiny 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 vitamínu K (VKA)

Během přechodu z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu 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 vitamínu K by měli být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hladina INR $\geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitamínu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Xarelto tak antagonisty vitamínu 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, by měla být léčba přípravkem Xarelto zahájena v rozmezí 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární heparin) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakciovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulancia

Podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Úprava dávky není nutná 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 platí následující doporučení pro dávkování:

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2),
- pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté je doporučená dávka 20 mg jednou denně. Snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, 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).

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

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 přípravku Xarelto u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se mají užívat s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

Klinicky významné aktivní krvácení.

Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako jsou 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 jiným antikoagulačním přípravkem, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd), heparinovými deriváty (fondaparinux atd), orálními antikoagulancii (warfarin, apixaban, dabigatran atd), se nedoporučuje s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby na léčbu rivaroxabanem nebo naopak (viz bod 4.2), nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek 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.

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

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

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

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

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (1,6 násobek průměru), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu 15 - 29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

Xarelto musí být používáno s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. klaritromycin, telitromycin), vzhledem k tomu, že farmakokinetické modelování ukazuje zvýšenou koncentraci rivaroxabanu u těchto pacientů.

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 současně obou systémů CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6 násobek), 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 a inhibitory agregace trombocytů. 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

aktivní gastrointestinální vředové onemocnění

cévní retinopatie

bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze

V běžné klinické praxi není nutné monitorovat ukazatele srážení během léčby rivaroxabanem. Pokud však je klinicky indikováno, hladiny rivaroxabanu mohou být měřeny kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktoru Xa (viz bod 5.1 a 5.2).

Pacienti s chlopenními náhradami

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů s implantovanými srdečními chlopněmi; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto 20 mg (15 mg u pacientů se středně závažnou nebo závažnou ledvinovou nedostatečností) poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

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.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné.

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku.

Léčba přípravkem Xarelto má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Informace o pomocných látkách

Xarelto obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

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. 2,5 násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6 násobnému 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, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5 násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4 násobný nárůst C_{max} . Tento nárůst není považován za klinicky relevantní.

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně silně inhibuje 3A4 a P-gp, způsobuje 1,3 násobný nárůst středních hodnot AUC a C_{max} rivaroxabanu. Tento nárůst není považován za klinicky relevantní.

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4 násobnému zvýšení průměrné AUC rivaroxabanu a k 1,3 násobnému zvýšení průměrné C_{max} . Toto zvýšení není považováno za klinicky významné.

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 srážení 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.

Clopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale u části populace pacientů došlo k relevantnímu nárůstu doby

krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

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

Warfarin

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

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku.

Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Silné induktory CYP3A4 je třeba současně podávat s opatrností.

Jiné současně podávané léky

Žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy).

Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje významné izoformy CYP jako je CYP3A4.

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly u kojících žen 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

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 v jedenácti studiích fáze III u 32 625 pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Maximální denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	4 556	Den 1 - 21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu u pacientů po akutním koronárním syndromu (ACS)	10 225	5 mg nebo 10 mg kromě podávání ASA nebo podávání ASA plus clopidogrel nebo ticlopidin	31 měsíců

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

Celkem asi u 67% pacientů exponovaných minimálně jedné dávce rivaroxabanu byl hlášen výskyt nežádoucích příhod. Asi u 22% pacientů se vyskytly nežádoucí příhody, které byly považovány za související s léčbou podle posouzení zkoušejícími. U pacientů léčených přípravkem Xarelto v dávce 10 mg podstupujících chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a u nechirurgických pacientů hospitalizovaných pro jiné onemocnění se krvácivé příhody vyskytly asi u 6,8% a 12,6% pacientů a anémie se objevila asi u 5,9% a 2,1% pacientů. U pacientů léčených přípravkem Xarelto buď v dávce 15 mg dvakrát denně s následným podáváním 20 mg jednou denně pro léčbu hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie nebo dávkou 20 mg jednou denně z důvodu prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie se krvácivé příhody vyskytly asi u 27,8% pacientů a anémie se objevila asi u 2,2% pacientů. U pacientů léčených z důvodu prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace bylo krvácení jakéhokoli typu a závažnosti hlášeno s frekvencí 28 na 100 paciento-roků a anémie s frekvencí 2,5 na 100 paciento-roků. U pacientů léčených z důvodu prevence kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu po akutním koronárním syndromu (ACS),

bylo krvácení jakéhokoli typu a závažnosti hlášeno s frekvencí 22 na 100 paciento-roků. Anémie byla hlášena s frekvencí 1,4 na 100 paciento-roků.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto je shrnutý v tabulce 2 níže podle orgánové klasifikace (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti jsou definovány takto:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 2: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytémie (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A		
Poruchy imunitního systému			
	Alergická reakce, alergická dermatitida		
Poruchy nervového systému			
Závratě, bolesti 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			

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy			
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest			
	Abnormity jaterní funkce	Žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		
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) ^A			Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A	
Vyšetření			
Zvýšená hladina transamináz	Zvýšená hladina bilirubinu, alkalické fosfatázy ^A , LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A , GMT ^A	Zvýšení konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez zvýšení ALT)	

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
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, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

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

C: pozorováno méně často u prevence kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní intervenci)

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. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodu 4.4). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závrať, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 600 mg bez krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí. Z důvodu omezené absorpce se očekává strop účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek rivaroxabanu není k dispozici.

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 specifické prokoagulační reverzní 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 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.

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban neexistují žádné zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová). Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopressin, aprotinin) 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: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AX06

Mechanismus účinku

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

• Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je při testu jako assay použit Neoplastin. Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno stanovit v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty.

U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2 – 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnižší hodnoty se v 5/95 percentilu pohybovaly od 14 do 24 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8 -16 hodin po požití) a od 13 do 20 s pro dávku 20 mg jednou denně (18 - 30 hodin po požití). U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 1 - 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a od 10 do 50 s u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16 - 36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

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

- **Klinická účinnost a bezpečnost**

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

Klinický program přípravku Xarelto byl navržen tak, aby prokázal účinnost přípravku Xarelto v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. V pivotní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14 264 pacientů přiřazeno buď do léčby přípravkem Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců. 34,9% pacientů bylo léčeno kyselinou acetylsalicylovou a 11,4% bylo léčeno pomocí antiarytmik třídy III, včetně amiodaronu.

V porovnání s warfarinem dosáhl přípravek non-inferiority co do primárního kompozitního cílového ukazatele cévní mozkové příhody a systémové embolizace nepostihující CNS. U populace „per protocol“ (dle protokolu) v období sledování „on treatment“ (po dobu léčby), se cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace vyskytla u 188 pacientů na rivaroxabanu (1,71% za rok) a u 241 pacientů na warfarinu (2,16% za rok) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 – 0,96; P<0,001 pro non-inferioritu). Mezi všemi randomizovanými pacienty analyzovanými podle ITT, se primární cílový parametr vyskytl u 269 pacientů na rivaroxabanu (2,12% za rok) a u 306 pacientů na warfarinu (2,42% za rok) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,03; P<0,001 pro non-inferioritu; P=0,117 pro superioritu). Výsledky sekundárních cílových ukazatelů, v pořadí, jak byly testovány v ITT analýze, jsou ukázány v tabulce 3.

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

Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 4).

- **Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF**

Populace studie	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Dávkování	Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Poměr rizik HR (95% CI) p-hodnota, test pro superioritu
Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158

nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu			
Cévní mozková příhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systémová embolizace nepostihující CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabulka 4: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF

Populace studie	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^a		
Dávkování	Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Poměr rizik (95% CI) p-hodnota
Závažné a méně závažné klinicky významné příhody krvácení	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Závažné příhody krvácení	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Úmrtí v důsledku krvácení*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Krvácení do kritického orgánu*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniální krvácení*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Pokles hemoglobinu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfúze 2 nebo více jednotek erytrocytů nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Méně závažné klinicky významné krvácivé příhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Úmrtí z jakékoli příčiny	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

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

* Nominálně významné

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

Klinický program přípravku Xarelto byl navržen tak, aby prokázal účinnost přípravku Xarelto v úvodní a pokračující léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy. Více než 9 400 pacientů bylo hodnoceno ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE a Einstein Extension) 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 3-týdenní 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 vitamínu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo hodnoceno 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. Přípravek Xarelto 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

-

Všechny studie fáze III 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 DVT (viz tabulka 5) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitamínu K v primárním parametru účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); poměr rizik: 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 recidivující HŽT ($P=0,932$ 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 hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	Xarelto ^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/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu 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 vitamínu 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 recidivující HŽT (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 vitamínu 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 vitamínu 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	Xarelto ^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 PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (<0,1%)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu 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 výsledku 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	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Xarelto ^a 3, 6 nebo 12 měsíců N=4150	Enoxaparin/VKA ^b 3, 6 nebo 12 měsíců N=4131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

- denně
- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0001$ (non-inferiorita k predefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661 – 1,186)

Predefinovaný čistý klinický prospěch (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 v 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	Xarelto ^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/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4%)	7 (1,2%)

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

•

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto v léčbě tromboembolických příhod u jedné nebo více podskupin pediatrické 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 10 mg rivaroxabanu tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80 - 100 %). Užívání při jídle neovlivňuje při 10 mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu.

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

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

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

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 hydrolyza amidových vazeb. Na základě *in vitro* experimentů je zřejmé, že rivaroxaban slouží jako substrát transportních proteinů – P-gp (P-glykoprotein) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou 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 limitována stupněm absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11 – 13 hodin u starších osob.

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, s průměrnou hodnotou AUC přibližně 1,5 x 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 zdravých dobrovolníků. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) průměrná AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. Tito pacienti měli současně sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně závažnou ledvinovou nedostatečností. O farmakokinetice u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Přípravek Xarelto 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. 1,6 x. 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. 2,0 x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4 x. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Lauryl-sulfát sodný
Magnesium-stearát.

Potah tablety:

Makrogol 3350
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry z fólie Al/PP, v krabičkách po 14, 28, (42 tablet pouze 15 mg), nebo 98 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v krabičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016
Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2012