

Informace pro předepisování přípravku Xarelto® (rivaroxaban)







Karta pacienta	4
Doporučení pro dávkování	4
Dávkování u pacientů s fibrilací síní	4
Renální insuficience	
Délka léčby	
Vynechání dávky	
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE	5
Pacienti s HŽT/PE a renální insuficiencí	
Délka léčby	
Vynechání dávky	
Perorální podání	6
Dávkování v perioperačním období	6
Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto®	6
Převod z přípravku Xarelto® na antagonisty vitamínu K (VKA)	7
Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto®	8
Převod z přípravku Xarelto® na parenterální antikoagulační přípravky	8
Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení	8
Pacienti s ledvinovou nedostatečností	
Pacienti užívající současně jiné léčivé přípravky	
Pacienti s jinými rizikovými faktory krvácení	
Předávkování	10
Měření koagulace	10



Karta pacienta

Každý pacient, kterému je předepsán přípravek Xarelto® 15 nebo 20 mg, musí obdržet informační kartu pro pacienta a měly by mu být vysvětleny možné dopady antikoagulační léčby. Zejména je nutné vysvětlit pacientovi nezbytnost dodržování režimu léčby, nutnost užívání tablet přípravku Xarelto® s jídlem, známky krvácení a kdy by měl vyhledat lékařskou pomoc.

Údaje na kartě pacienta slouží k informování lékařů a stomatologů o antikoagulační léčbě pacienta a obsahují kontaktní údaje pro nouzové případy. Pacient by měl být instruován, aby kartu pacienta nosil stále u sebe a předložil ji při každém kontaktu s lékařem.

Doporučení pro dávkování

Dávkování u pacientů s fibrilací síní

Doporučená dávka pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je 20 mg jednou denně.

DÁVKOVACÍ SCHÉMA

DLOUHODOBÁ LÉČBA

**Xarelto® 20 mg
1x denně***



UŽÍVAT S JÍDLEM

*Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou nebo závažnou renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

Renální insuficience:

Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Délka léčby:

Léčba by měla být dlouhodobá za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody převáží riziko krvácení.

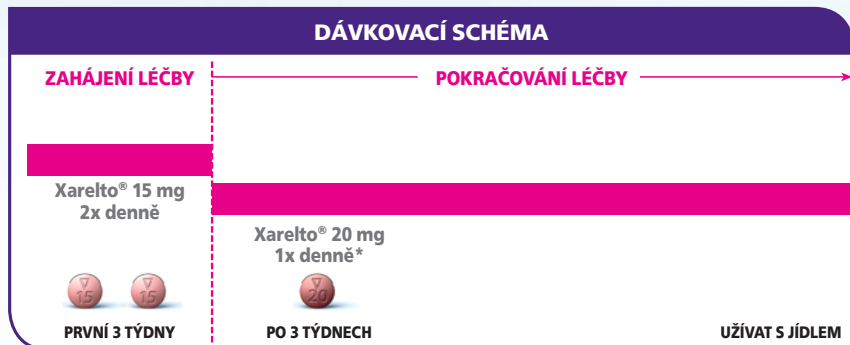
Vynechání dávky:

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 (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých pacientů

Doporučená dávka pro úvodní léčbu je 15 mg **dvakrát denně** po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg **jednou denně** jako udržovací léčba.



Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou nebo závažnou renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

Pacienti s HŽT/PE a renální insuficiencí:

Pacienti se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí léčení pro akutní HŽT, PE a prevenci recidivující HŽT a PE by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Potom je doporučená dávka 20 mg jednou denně. Redukci dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, jestliže riziko krvácení převyší riziko výskytu recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo studováno v těchto klinických podmínkách.

Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Délka léčby:

Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení.

Vynechání dávky:

- ♦ **Vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván ve dvou denních dávkách** (15 mg dvakrát denně první tři týdny): pokud dojde k vynechání dávky, 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.



- ◆ **Vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce** (po 3 týdnech): pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít přípravek Xarelto® co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být ve stejný den pro nahrazení vynechané dávky zdvojnásobena.

Perorální podání

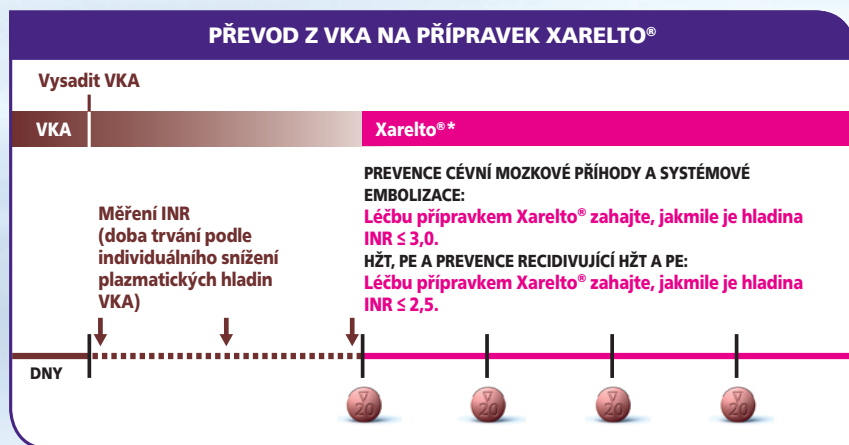
Přípravek Xarelto® 15 mg a 20 mg se musí užívat s jídlem. Současné užití těchto dávek přípravku s jídlem zvyšuje potřebnou absorpci léku a zajišťuje tak vysokou **biologickou dostupnost**. *Pozn.:* Xarelto® je také dostupné v dávce 10 mg pro prevenci žilního tromboembolizmu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Tato dávka může být užívána s jídlem i nezávisle na jídle.

Dávkování v perioperačním období

Pokud je nutný invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto® 15/20 mg vysazen minimálně 24 hodin před výkonem, pokud je to podle posouzení lékaře možné. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení vůči neodkladnosti zákroku.

Léčba přípravkem Xarelto® by měla být znovu zahájena po invazivním výkonu nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to klinický stav umožní a pokud je dosaženo odpovídající hemostázy.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto®



* Potřebná denní dávka viz doporučení pro dávkování.

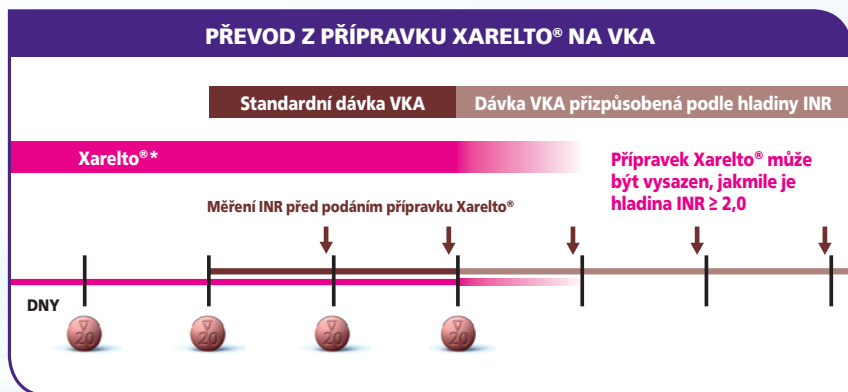


U pacientů léčených pro **prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace** by měly být antagonisté vitamínu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto® by měla být zahájena při hladině **INR $\leq 3,0$** .

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

INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xarelto® validní, a proto by neměl být k tomuto účelu používán. Léčba přípravkem Xarelto® nevyžaduje rutinní sledování koagulace.

Převod z přípravku Xarelto® na antagonisty vitamínu K (VKA)



*Potřebná denní dávka viz doporučení pro dávkování.

Během převodu léčby je nezbytné zajistit adekvátní antikoagulaci a minimalizovat riziko krvácení.

Při převodu na antagonisty vitamínu K (VKA), by měli být VKA a přípravek Xarelto® podávány současně, dokud není hladina **INR $\geq 2,0$** . Po dobu prvních dvou dnů převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním na základě testování INR.

INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xarelto® validní. Po dobu, kdy pacienti užívají jak přípravek Xarelto®, tak antagonisty vitamínu K, by nemělo být prováděno **měření INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale ještě před další dávkou přípravku Xarelto®**.

Jakmile je přípravek Xarelto® vysazen, hodnoty INR odebrané nejméně 24 hodin po poslední dávce spolehlivě odrážejí dávkování VKA.



Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto®

- ◆ Pacienti, kterým je parenterální přípravek, např. intravenózní nefrakcionovaný heparin, podáván kontinuálně: léčba přípravkem Xarelto® musí být zahájena v okamžiku vysazení.
- ◆ Pacienti, kterým je parenterální antikoagulační přípravek podáván s pevným dávkovacím schématem, například nízkomolekulární heparin (LMWH): léčba přípravkem Xarelto® by měla být zahájena 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku.

Převod z přípravku Xarelto® na parenterální antikoagulační přípravky

První dávka parenterálního antikoagulačního přípravku by měla být podána v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto®.

Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení

Jako všechny antikoagulační přípravky, může přípravek Xarelto® zvýšit riziko krvácení.

Proto je přípravek Xarelto® kontraindikován u pacientů:

- ◆ s klinicky významným aktivním krvácením
- ◆ s onemocněním nebo stavy s významným rizikem silného 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 velké cévní abnormality v míše nebo mozku
- ◆ s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s funkční třídou Child Pugh B a C
- ◆ souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny, heparinovými deriváty (fondaparinux atd), orálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran, apixaban atd) se nedoporučuje s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby na léčbu přípravkem Xarelto® nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru

U několika podskupin pacientů hrozí zvýšené riziko krvácení a tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací.



Rozhodnutí o léčbě u těchto pacientů má být na základě zhodnocení prospěchu léčby oproti riziku krvácení.

◆ **Pacienti s ledvinovou nedostatečností:**

Pacienti se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí: viz „Doporučení pro dávkování“. Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

◆ **Pacienti užívající současně jiné léčivé přípravky**

- Systémová azolová antimykotika (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir)

Použití přípravku Xarelto® se nedoporučuje.

- Přípravky ovlivňující krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSA), kyselina acetylsalicylová nebo inhibitory agregace trombocytů.

◆ **Pacienti s jinými rizikovými faktory krvácení, například:**

Podobně jako v případě jiných antitrombotik, se použití přípravku Xarelto® 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

Přípravek Xarelto® je kontraindikován v těhotenství a během kojení. Ženy ve fertilním věku se musí během léčby přípravkem Xarelto® chránit před otěhotněním.



Předávkování

V důsledku omezené absorpce se očekává efekt stropu bez žádného dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice při supratherapeutických dávkách 50 mg přípravku Xarelto® nebo vyšších. Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného přípravkem Xarelto®, mělo by být podání další dávky přípravku Xarelto® odloženo, nebo by měla být léčba ukončena, dle potřeby.

Individuální léčba krvácení může zahrnovat:

- ◆ Symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese, chirurgická intervence, náhrada tekutin
- ◆ Zajištění hemodynamické podpory; transfuze krevních derivátů nebo komponent
- ◆ Při život ohrožujícím krvácení, které 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 látek u osob užívajících přípravek Xarelto®.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u přípravku Xarelto® neočekává možnost odstranění dialýzou.

Měření koagulace

Léčba přípravkem Xarelto® nevyžaduje rutinní monitorování koagulace. Stanovení hladin přípravku Xarelto® však může být vhodné při výjimečných situacích kdy znalost expozice přípravku Xarelto® může ovlivnit klinická rozhodnutí, jako je např. předávkování nebo nutnost urgentního operačního výkonu. K měření antikoagulační aktivity existují nyní komerčně dostupné anti-faktor Xa testy se specifickými kalibrátory pro Xarelto® (rivaroxaban). Pokud je to klinicky indikováno, může být stav hemostázy hodnocen testováním PT za použití Neoplastinu, jak je popsáno v Souhrnu údajů o přípravku. Zvýšeny jsou následující koagulační testy: Protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a vypočtený mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Testování INR bylo vyvinuto zejména pro měření účinků VKA na protrombinový čas a není tedy validní pro měření aktivity přípravku Xarelto®. Rozhodnutí o léčbě nebo dávkování se nesmí dělat na základě výsledků INR, s výjimkou převodu z přípravku Xarelto® na VKA, jak bylo popsáno výše.



Zkrácená informace o přípravku Xarelto 15 mg a 20 mg

Sořazení a léková forma: Rivaroxaban 15 a 20 mg, potahované tablety.

Indikace: Prevence CMP a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou měštnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo TIA. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) * a prevence recidivující HŽT a plicní embolie (PE) po akutní HŽT u dospělých

Dávkování a způsob podání: Tablety se mají užívat s jídlem. Vždy je nutné zvažovat přínos a potenciální rizika. **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF):** 20 mg jednou denně. **Léčba HŽT a PE:** První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobá léčba (≥ 3 měsíce) je indikována při přechodných rizikových faktorech a dlouhodobá léčba při trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické HŽT nebo PE. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu a rizika. S podáváním nad 12 měsíců jsou zkušenosti omezené. **Vynechání dávky:** Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. **Převod z VKA na přípravek Xarelto:** Léčba VKA má být ukončena. Xarelto má být podáno, pokud je $INR \leq 3,0$ (SPAF), nebo $INR \leq 2,5$ (léčba HŽT nebo PE a sekundární prevence HŽT a PE). INR nelze použít na monitoraci léčby přípravkem Xarelto. **Převod z přípravku Xarelto na VKA:** Xarelto zvyšuje INR . Je možnost neadekvátní antikoagulace. Xarelto i VKA se podávají současně až do hladiny $INR \geq 2,0$, odběr INR se ale musí provádět nejdříve za 24 hodin po poslední dávce přípravku Xarelto. **Převod z parenterálních antikoagulancií na Xarelto:** První dávka se podává 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku nebo při vysazení kontinuálně podávaného antikoagulancia. **Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulans:** První dávka parenterálního antikoagulans se podává v době, kdy by měla být užita další dávka Xarelto. **Ledvinová nedostatečnost:** Při clearance kreatininu 15–29 ml/min se doporučuje opatrnost. Clearance kreatininu < 15 ml/min je kontraindikací. **SPAF:** Clearance kreatininu 50–80 ml/min: Dávka se neupravuje. Clearance kreatininu 15–49 ml/min: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. Léčba HŽT a PE: Úvodní ani následná dávka se neupravuje (15 mg 2x denně 3 týdny a potom 20 mg jednou denně). Clearance kreatininu 15–49 ml/min: Snižování dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převládá riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno.*

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. 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 antikoagulancií (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 spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. Těhotenství a kojení. Věk do 18 let.

Zvláštní upozornění a opatření: Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů. **Podávání s opatrností:** Pacienti s renální insuficiencí, zvláště při současném podávání silných inhibitorů CYP 3A4 (klaritromycin, telitromycin), při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSA, ASA, antitrombotika). Při riziku vředové choroby gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. **Podávání se nedoporučuje:** Krvácivé poruchy, dekompenzovaná hypertenze, aktivní vředové onemocnění GD, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze*, při podávání azolových antimykotik, nebo inhibitorů proteáz HIV, pacientům s chloppenními náhradami, pacientům léčeným dronedaronem a při intoleranci nebo malabsorpci glukózy a galaktózy. **Invasivní procedura a chirurgický výkon:** Xarelto se vysazuje nejméně 24 hodin předem, lze použít kalibrovanou kvantitativní analýzu anti-faktoru Xa. Pokud není výkon možné odložit, musí se zvážit zvýšené riziko krvácení. Léčba má být znovu zahájena pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. **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.*

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost a při užívání induktorů CYP3A4 (např. rifampicin).

Nežádoucí účinky: Časté: Anémie, závratě, cefalea, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza*, krvácení z dásní*, krvácení do GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, pruritus, rash, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení*, urogenitální krvácení, poškození ledvin*, horečka, periferní edém, slabost, zvýšení transamináz, pooperační krvácení, kontuze. Méně časté: Trombocytemie, alergie, krvácení do CNS, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, abnormality jaterní funkce, hemartróza, pocit indispozice, zvýšená hladina bilirubinu, ALP, LDH, lipázy, amylázy, GMT, sekrece z ran. Vzácné: Žloutenka, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, pseudoaneurysma. Není známo: Kompartment syndrom, akutní renální selhání sekundárně po krvácení.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlín, Německo. **Registrační číslo:** Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021.

Datum revize textu: 11/2012

Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve všech schválených indikacích s výjimkou léčby plicní embolie. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Bayer Pharma, Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká Republika, www.bayer.cz

*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.



Bayer HealthCare

První perorální přímý inhibitor faktoru Xa
Xarelto®
rivaroxaban
Jednoduše ochrání více pacientů