

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 33,92 mg laktózy (jako monohydrátu) 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 klopido-rel 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 klopido-grelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu.

Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvažováním 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.

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

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 ASA plus klopidoogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávným AKS (viz bod 4.1). Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHs/PAD (viz body 4.4 a 5.1).

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 vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu 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 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 tyto antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota $INR \geq 2,0$. 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, 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 nefrakcionovaný 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 přípravku Xarelto u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto 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).

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 přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou (viz bod 5.2).

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. nefracionovaným 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 tranzitorní 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 hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopido­grel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.

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

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Proto při použití přípravku Xarelto spolu s dvojkombinační léčbou antiagregancii u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvažovat zvýšené riziko krvácení oproti přínosům léčby v prevenci aterosklerotických 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 bod 4.5).

Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopido­grel/tiklopidin 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.

Pacienti s chlopenními náhradami

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 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).

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 s ASA samotnou nebo s ASA plus klopido­grel nebo ticlopidin v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

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. Inhibitory agregace krevních destiček je třeba vysadit podle pokynů výrobce pro předepisování přípravku.

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 jakékoli 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.

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, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) budou pravděpodobně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například 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 krvácení (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 vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hodnoty INR až 12), přičemž vliv na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a potenciál endogenního trombinu byl aditivní.

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

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

Současné podání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke

snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli známkám a příznakům trombózy.

Jiné současně podávané léky

Žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy). Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje významné izoformy CYP jako je CYP3A4.

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

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 studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti léčení rivaroxabanem (viz tabulka 1).

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

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
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 klopidoogrel 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

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

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 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
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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto je shrnutý v tabulce 3 níže podle tříd orgánových systémů (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Frekvence jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání*

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				
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
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	Zvýšení hladiny LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran ^A		Cévní pseudoaneuryzma ^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)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

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 projevit jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

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 efekt stropu bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice v případě supratherapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších. Specifické antidotum blokuje 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 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 antikoagulantia.

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 přípravku Xarelto byl koncipován tak, aby byla prokázána účinnost přípravku Xarelto 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 dvojité 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 přípravek Xarelto 2,5 mg perorálně dvakrát denně, skupiny užívající přípravek Xarelto 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 klopidoogrel, 0,9 % užívalo tiklopidin a 0,3 % užívalo prasugrel. Pacienti obdrželi první dávku přípravku Xarelto 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 klopidoogrel nebo tiklopidin doporučována jako prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Ve srovnání s placebem přípravek Xarelto 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 bypassem CABG) byla vyšší u pacientů léčených přípravkem Xarelto 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 přípravku Xarelto 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/transitorní 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	Xarelto 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 placebo; Log-Rank p-hodnota

* statisticky signifikantní

** 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	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denně, N=3114, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulární úmrtí	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Úmrtí z jakékoli příčiny	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Infarkt myokardu	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Cévní mozková příhoda	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombóza stentu	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

** nominálně významné

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

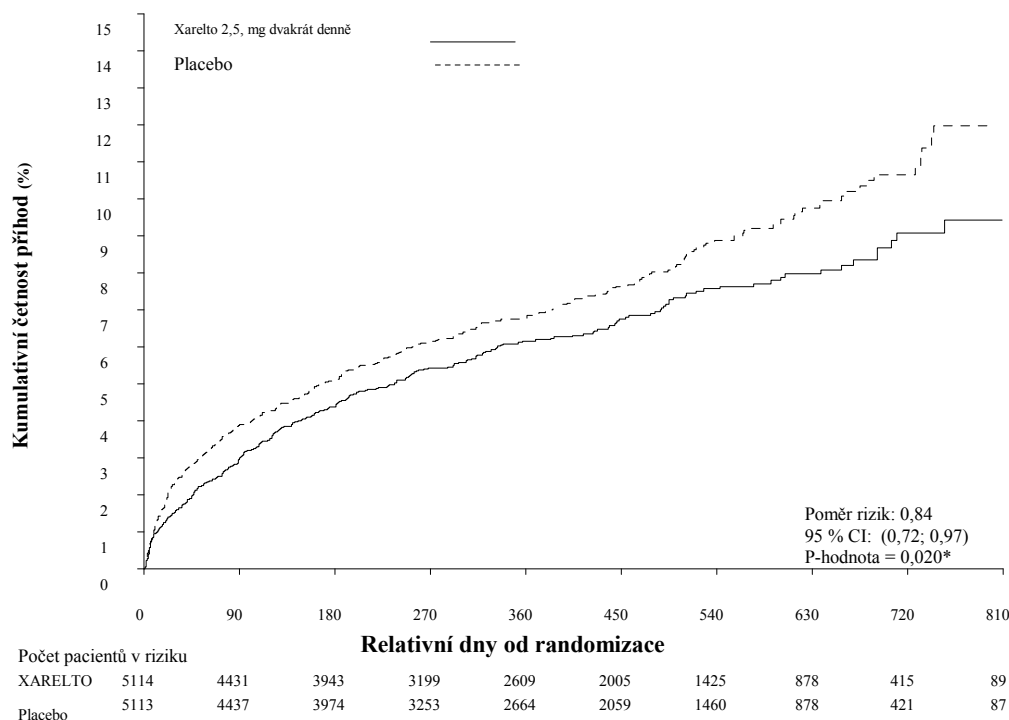
Populace studie	Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem ^{a)}	
Dávkování	Xarelto 2,5 mg, dvakrát denně, N=5,115, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=5,125 n (%)
Závažné TIMI krvácivé příhody nesouvisející s CABG	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Fatální krvácivé příhody	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 placebo; Log-Rank p-hodnota

* statisticky významné

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



ICHS/PAD

Studie fáze III COMPASS (27 395 pacientů, 78,0 % mužů a 22,0 % žen) prokázala účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 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 inhibitory 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 pacienti měli intermitentní klaudikaci s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny nebo předchozí revaskularizaci karotidy nebo asymptomatickou stenózu karotidy $\geq 50\%$.

Vylučující kritéria zahrnovala potřebu duální 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.

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

U pacientů léčených přípravkem Xarelto 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 přípravku 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 %).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti studie fáze III COMPASS

Populace studie	Pacienti s ICHS/PAD ^{a)}					
Dávkování	Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 9152		ASA 100 mg jednou denně N = 9126			
	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 ischemie končetiny	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	Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jednou denně N = 9126 n (kumul. riziko %)	Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ^{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
- 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

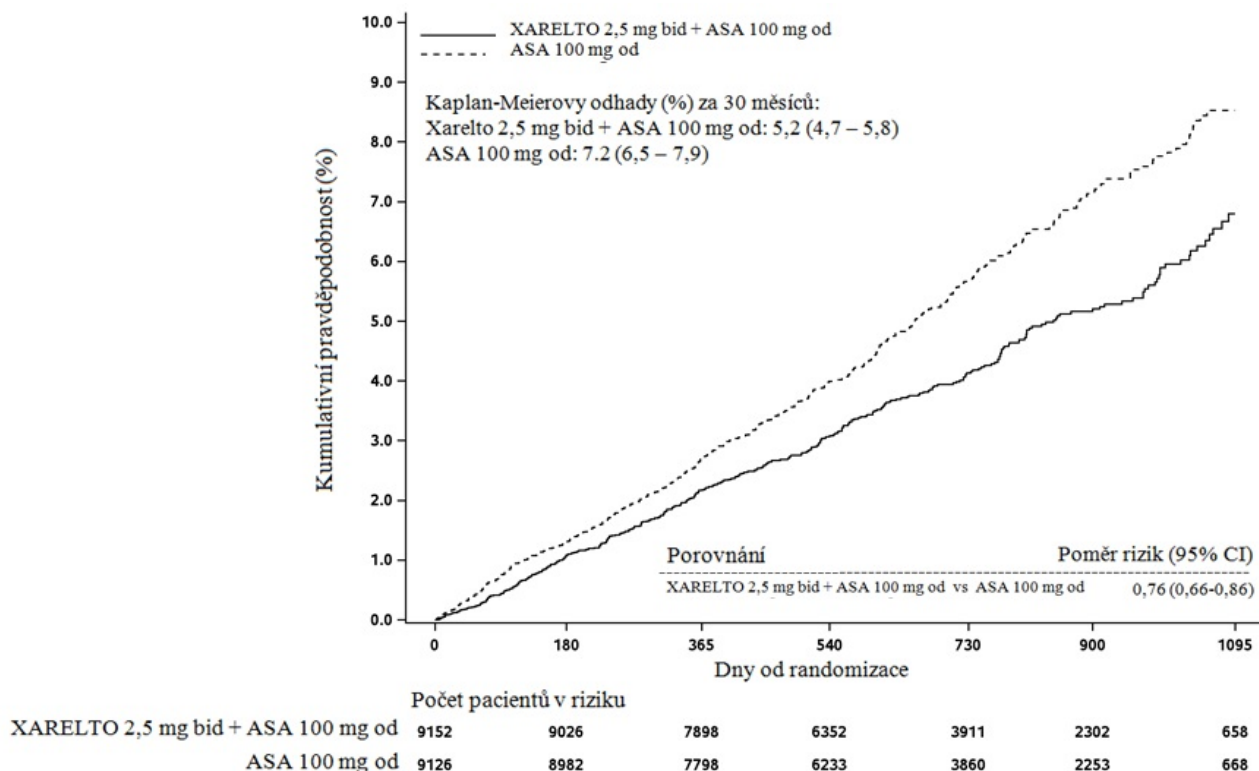
Populace studie	Pacienti s ICHS/PAD ^{a)}		
Dávkování	Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jednou denně N = 9126 n (kumul. riziko %)	Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ^{b)}
- S hospitalizací přes noc	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 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

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 tromboe mbolických 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 absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce 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 v organismu

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 organismu

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. 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), 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. Xarelto 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 reagentech. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD ve studii fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

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

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 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 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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z PP/Al fólie v krabičkách po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 nebo 196 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo v multibaleních obsahujících 100 potahovaných tablet (10 balení po 10 x 1 tabletě).

Blistry z fólie PVC/PVDC/Al v krabičkách po 14 potahovaných tabletách.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

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

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,51 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu perorálně jednou denně. První dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci, pokud byla nastolena hemostáza.

Délka léčby závisí na individuálním riziku žilního tromboembolismu u pacienta, které je dáno typem operace.

- U pacientů absolvujících velkou operaci kyčle doporučujeme užívání po dobu 5 týdnů.
- U pacientů absolvujících velkou operaci kolena doporučujeme užívání po dobu 2 týdnů.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 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, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto

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

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty 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 tyto antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota 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, 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 nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterálně podávaná antikoagulancia

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

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

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

Jaterní nedostatečnost

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost 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

Přípravek Xarelto je pro perorální podání.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

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 přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou (viz bod 5.2).

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 antikoagulanciemi (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

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

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

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

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

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

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto je proto u pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností.

Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

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

Jiné rizikové faktory krvácení

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

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

Pacienti s chlopenními náhradami

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.

Operace fraktury krčku kosti stehenní

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

Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

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

Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo spinální punkci se bere v úvahu farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katetru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační účinek rivaroxabanu nízký (viz bod 5.2).

Epidurální katetr se neodstraňuje dříve než 18 hodin po posledním podání rivaroxabanu. Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.

Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

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

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 10 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem.

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba přípravkem Xarelto má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systému CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

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

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně 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 s mírnou insuficiencí ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení středních hodnot AUC rivaroxabanu a k 1,3násobnému zvýšení průměrné C_{max} . Interakce s flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti se sníženou funkcí ledvin: viz bod 4.4).

Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg, jednorázová dávka) s rivaroxabanem (10 mg, jednorázová dávka) byl zjištěn aditivní vliv na inhibici faktoru Xa, a to bez dalších účinků na výsledky testů srážení krve (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivňoval farmakokinetiku rivaroxabanu.

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace trombocytů

Při současném podávání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo zjištěno klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Některé osoby však mohou mít silnější farmakodynamickou odezvu.

Žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové.

Klopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale u části populace pacientů došlo k relevantnímu nárůstu doby krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

Postupovat opatrně je třeba, pokud jsou pacienti současně léčeni NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení (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 vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hodnoty INR až 12), přičemž vliv na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a potenciál endogenního trombinu byl aditivní.

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

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

Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se vyhnout součnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli známkám a příznakům trombózy.

Jiné současně podávané léky

Žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy). Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje významné izoformy CYP jako je CYP3A4.

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti dostávající rivaroxaban (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1. - 21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel 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

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

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 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
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**

* 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.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Frekvence jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky, hlášené u pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání*

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

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

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů po plánované náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

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

C: pozorováno jako méně časté u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

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 fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem v porovnání s léčbou VKA mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení v urogenitálním traktu včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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 efekt stropu 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 léčivých přípravků u osob užívajících

rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení. V případě závažného krvácení je třeba konzultovat odborníka na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný (viz bod 5.1).

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n=22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC redukoval průměrnou hodnotu PT času (protrombinového času) při použití Neoplastinu přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání s přibližně 3,5 sekundami pozorovanými u 4-faktorového PCC. Naproti tomu, 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 4) rivaroxaban významně snížil výskyt všech VTE (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická DVT, nefatální PE a smrt) a závažných typů VTE (proximální DVT, nefatální PE a smrt vinou VTE) tedy předem stanovených primárních a hlavních sekundárních cílů účinnosti. Kromě toho byl ve všech třech studiích výskyt symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí vinou VTE) u rivaroxabanem léčených pacientů oproti enoxaparinu nižší. Hlavní bezpečnostní cíl, závažné krvácení, vykazoval srovnatelnou četnost u pacientů léčených rivaroxabanem (10 mg) i enoxaparinem (40 mg).

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

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

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

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

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie
Klinický program přípravku Xarelto byl navržen tak, aby prokázal účinnost přípravku Xarelto v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy.

Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolií, 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.

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

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

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

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

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

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

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	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/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů 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 recidivujícího žilního tromboembolismu ($p=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty 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 plicní embolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (<0,1 %)
Fatální plicní embolie/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 vitaminu K

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

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

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

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Xarelto ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatální plicní embolie/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 vitaminu K

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

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

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

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

Populace studie	Pokračování léčby u 1 197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
Dávkování a doba léčby	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/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

* $p < 0,0001$ (superiorita), poměr rizik: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

* p<0,001 (superiorita), Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (superiorita), Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)

⁺⁺ Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.

Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI: 0,54 - 1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24 - 1,07).

Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

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 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80 - 100 %). Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tablety lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle. Užívání při jídle neovlivňuje při 2,5 mg a 10 mg dávce AUC ani $C_{\max}$ rivaroxabanu. Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou v rozmezí od 30 % do 40 %, kromě dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a $C_{\max}$ ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a $C_{\max}$) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného pyré nebo suspendované ve vodě a podané žaludeční sondou s následnou tekutou stravou byla v porovnání s podáním celé tablety srovnatelná. Vzhledem k předvídatelnému, dávce úměrnému farmakokinetickému profilu rivaroxabanu jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie spíše aplikovatelné na nižší dávky rivaroxabanu.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky degradují, z čehož je polovina vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami přímo jako nezměněná léčivá látka, hlavně prostřednictvím aktivní ledvinové sekrece.

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a hydrolýza amidových vazeb. Na základě *in vitro* experimentů je zřejmé, že rivaroxaban slouží jako substrát transportních proteinů – P-gp (P-glykoprotein) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou přípravku v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem ke systémové clearance asi 10 l/h klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas asi 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezována mírou absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z

plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně 1,5x vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé váhové kategorie

Extrémy v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou pacientů se srovnatelným zdravotním stavem. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou ledvinovou nedostatečností. O účinku u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje. Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se střední jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se střední jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. 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. 1,6x. 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. Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností (viz bod 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban jako prevenci žilního tromboembolismu (VTE) 10 mg jednou denně byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2 - 4 h a asi 24 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 101 (7 - 273) a 14 (4 - 51) µg/l.

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podání různě velkých dávek (5 – 30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika konečnými cílovými ukazateli PD (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest). Vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu E_{max} . U PT byly údaje lépe vyjádřeny pomocí lineárního ohraničeného modelu. Hodnoty PT se významně lišily v závislosti na použitých 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 studii fáze II a III byl v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny operací, následkem toho byl zjištěn rozdíl v počátečních hodnotách a v hodnotách zaznamenaných den po operaci.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. hemoragickými komplikacemi). V klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryonální a fetální toxicita (post-implantační pokles, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt malformací a také placentárních změn. V 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 2910
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z Al/PP fólie v krabičkách po 5, 10, 14, 28, 30 nebo 98 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v krabičkách nebo v multibaleních obsahujících 100 potahovaných tablet (10 balení po 10 x 1 tabletě).

Blistry z fólie PVC/PVDC/Al v krabičkách po 5, 10 nebo 30 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v krabičkách.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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.

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.

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

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

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

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

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

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 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, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených z důvodu prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizačního poměru (INR) $\leq 3,0$.

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

Při převodu pacientů z antagonistů vitaminu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hodnoty 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 tyto antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota $INR \geq 2,0$. 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, 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 nefraciovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulancia

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny.

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).

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 v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 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 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.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Xarelto může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze.

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xarelto zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). Před provedením kardioverze je třeba **u všech pacientů** usilovat o potvrzení, že pacient užíval Xarelto, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantací stentu

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30 - 49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y₁₂ po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Xarelto je pro perorální podání.

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

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. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být poté dávka okamžitě následována enterální výživou (viz bod 5.2).

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. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), orálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2), nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně 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 včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, může být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky 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 (v průměru 1,6násobně), 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 zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, 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 2,6násobek), 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 a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

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

- vrozené nebo získané krvácivé poruchy

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

Pacienti s chlopenními náhradami

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 nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U pacientů s cévní mozkovou příhodou/transitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současné použití léčivých přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud se zjistí neurologické potíže, je nutno urgentně stanovit diagnózu a zajistit léčbu. Před neuroaxiální intervencí lékař zváží potenciální přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprotekce. S použitím 15 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

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.

Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností provedeno nejméně po době představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu (viz bod 5.2).

Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.

Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 15 mg 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 podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

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, 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 1,5násobný 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 s mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné 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 částí 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).

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

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 testy aktivity anti-faktoru Xa, 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 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.

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 ve třinácti studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel či tiklopidin	31 měsíců

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 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
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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

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

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání*

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , Trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, Angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
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				
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			

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 méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
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				
	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, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
- B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let
- C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)
- * Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

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 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 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevit jako celková slabost, bledost, závratě, 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

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 efekt stropu 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 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, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je pro test 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.

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 reverzní změny generace 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 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 4.

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 byl poměr rizik (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 5).

Tabulka 4: 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 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Výskyt příhod (100 pacientoroků)	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 nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
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 5: 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

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, poregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících tromboembolické příhody a závažné krvácení u 6 785 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS₂ a HAS-BLED skóre bylo v obou případech 2,0 ve studii XANTUS v porovnání s průměrným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. Výskyt závažného krvácení činil 2,1 na 100 paciento-roků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 paciento-roků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 paciento-roků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 paciento-roků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty nebo předléčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovaných ke kardioverzi, srovnávající rivaroxaban s adjustovanou dávkou VKA (randomizovaných v poměru 2:1) v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly sledovány buď kardioverze s provedenou TEE (1-5 dní léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny léčby). Primární cíl účinnosti (všechny CMP, transitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) nastal u 5 (0,5 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientů léčených VKA (n=492; RR 0,5; CI 0,15-1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n= 988) a u 4 (0,8 %) pacientů léčených VKA (n=499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; safety populace). Tato analytická studie ukázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami s rivaroxabanem a VKA v případě kardioverze.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů s rivaroxabanem a jednoho režimu s VKA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1: 1 pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze byli vyloučeni.

Skupina 1 byla léčena rivaroxabanem 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 byla léčena rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. klopidoogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následoval rivaroxaban 15 mg (nebo 10 mg u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 byla léčena adjustovanou dávkou VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala adjustovaná dávka VKA plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní parametr, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001, a HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001). Sekundární parametr (kompozit kardiovaskulárních příhod: CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) pacientů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů s rivaroxabanem vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem s VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

Hlavním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) u této populace jsou omezené.

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 akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy.

Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolií, 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

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

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

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

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

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitaminu 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 stejné velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,932$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	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	14	28

hluboká žilní trombóza	(0,8%)	(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 7) 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 stejné velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty 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 7: 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 plicní embolie	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 výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 8).

Tabulka 8: 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/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně
- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0001$ (non-inferiorita k predefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: 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)

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

Tabulka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Choice

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

* $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominální hodnota)

⁺⁺ Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.

Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI: 0,54 - 1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24 - 1,07).

Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

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 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 2,5 mg a 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 %.

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a $C_{\max}$ ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a $C_{\max}$) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrčené 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 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 1,5x vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé váhové kategorie

Extrémy v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou 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. 1,6x. 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. 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 předpovědi) 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). Výsledky analýz PK/PD ve studiích 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.

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 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 ztráta, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt běžných malformací a také placentárních změn. V prenatálních a postnatálních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Blistry z fólie PVC/PVDC/AL v krabičkách po 14 potahovaných tabletách.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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.

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

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

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

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

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

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 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, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených z důvodu prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizačního faktoru (INR) $\leq 3,0$.

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě $\text{INR} \leq 2,5$. Při převodu pacientů z antagonistů vitaminu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hodnoty 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 tyto antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota $INR \geq 2,0$. 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, 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 nefraciovatý heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulancia

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů 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).

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 v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 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 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.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Xarelto může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze.

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xarelto zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). Před provedením kardioverze je třeba **u všech pacientů** usilovat o potvrzení, že pacient užíval Xarelto, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantací stentu

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30 - 49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y₁₂ po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Xarelto je pro perorální podání.

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

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. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být poté dávka okamžitě následována enterální výživou (viz bod 5.2).

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. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), orálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně 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 pozorovány slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, může být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky 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 (v průměru 1,6násobně), 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 zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, 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 2,6násobek), 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 a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

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

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

Pacienti s chlopenními náhradami

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 nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U pacientů s cévní mozkovou příhodou/ tranzitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současně 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 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

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.

Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností provedeno nejméně po době představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu (viz bod 5.2). Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.

Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 20 mg 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 podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, 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 1,5násobný 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 s mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné 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 částí 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).

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

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 testy aktivity anti-faktoru Xa, 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 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.

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 ve třinácti studiích fáze III, kterých se zúčastnili 53 103 pacienti, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1 - 21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel 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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 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
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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

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

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání*

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , Trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, Angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
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				
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			

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 hepatocelulárních o poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně méně častých 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	Hemartroza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
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				
	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 pseudoaneurysm a ^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 jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let

C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

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 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 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

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 efekt stropu 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, krevními 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 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, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je pro test 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.

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 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 4.

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 byl poměr rizik (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 5).

Tabulka 4: 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 nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
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 5: 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

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, poregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících tromboembolické příhody a závažné krvácení u 6 785 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS₂ a HAS-BLED skóre bylo v obou případech 2,0 ve studii XANTUS v porovnání s průměrným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. Výskyt závažného krvácení činil 2,1 na 100 paciento-roků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 paciento-roků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 paciento-roků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 paciento-roků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii nebo předléčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovaných ke kardioverzi, srovnávající rivaroxaban s adjustovanou dávkou VKA (randomizovaných v poměru 2:1) v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly sledovány buď kardioverze s provedenou TEE (1-5 dní léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny léčby). Primární cíl účinnosti (všechny CMP, transitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) nastal u 5 (0,5 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientů léčených VKA (n=492; RR 0,5; CI 0,15-1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n= 988) a u 4 (0,8 %) pacientů léčených VKA (n=499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; safety populace). Tato analytická studie ukázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami s rivaroxabanem a VKA v případě kardioverze.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů s rivaroxabanem a jednoho režimu s VKA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1: 1 pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze byli vyloučeni.

Skupina 1 byla léčena rivaroxabanem 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 byla léčena rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. klopido-grel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následoval rivaroxaban 15 mg (nebo 10 mg u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 byla léčena adjustovanou dávkou VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala adjustovaná dávka VKA plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní parametr, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001, a HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001). Sekundární parametr (kompozit kardiovaskulárních příhod: CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) pacientů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů s rivaroxabanem vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem s VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

Hlavním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) u této populace jsou omezené.

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 akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy.

Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolií, 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

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

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

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

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

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitaminu 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 stejné velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,932$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	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	14	28

hluboká žilní trombóza	(0,8%)	(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 7) 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 recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty 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 7: 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 plicní embolie	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 výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 8).

Tabulka 8: 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/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně
- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0001$ (non-inferiorita k predefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

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

Populace studie	Pokračování léčby u 1197 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)

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

Tabulka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Choice

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

* $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominální hodnota)

⁺⁺ Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.

Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI: 0,54 - 1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24 - 1,07).

Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

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 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 2,5 mg a 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 %.

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a $C_{\max}$ ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a $C_{\max}$) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného pyré nebo suspendované ve vodě a podané žaludeční sondou s následnou tekutou stravou byla v porovnání s podáním celé tablety srovnatelná. Vzhledem k předvídatelnému, dávce úměrnému farmakokinetickému profilu rivaroxabanu jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie spíše aplikovatelné na nižší dávky rivaroxabanu.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky degradují, z čehož je polovina vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami přímo jako nezměněná léčivá látka, hlavně prostřednictvím aktivní ledvinové sekrece.

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a 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 1,5x vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé váhové kategorie

Extrémy v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou 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. 1,6x. 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. U pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min je nutno Xarelto používat s opatrností (viz bod 4.4).

Farmako kinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 20 mg jednou denně k léčbě akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 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). Výsledky analýz PK/PD ve studiích 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.

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 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 ztráta, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt běžných malformací a také placentárních změn. V prenatálních a postnatálních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z PP/Al fólie, v krabičkách po 10, 14, 28 nebo 98 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry v krabičkách obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo v multibaleních obsahujících 100 potahovaných tablet (10 balení po 10 x 1 tabletě).

Blistry z fólie PVC/PVDC/Al v krabičkách po 14 potahovaných tabletách.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

Balení pro zahájení léčby

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety

Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

15 mg potahovaná tableta: 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.

20 mg potahovaná tableta: 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

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

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

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

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

žilní trombózou nebo plicní embolií nebo recidivující hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v anamnéze.

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

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

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

Pro pacienty, kteří budou od 22. dne léčby přecházet z 15 mg dvakrát denně na 20 mg jednou denně (viz bod 6.5) je určeno 4týdenní balení pro zahájení léčby přípravku Xarelto.

Pro pacienty se středně závažnou nebo závažnou ledvinovou nedostatečností, u kterých bylo rozhodnuto, že budou od 22. dne užívat 15 mg jednou denně, jsou dostupná balení přípravku obsahující pouze 15 mg potahované tablety (viz pokyny pro dávkování v bodu „Speciální populace“ dále v textu).

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, měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolií a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z antagonistů vitaminu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hodnoty 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 tyto antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota INR $\geq 2,0$. 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 nefraciovaný 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

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. 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).

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 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 v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 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 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

Xarelto je pro perorální podání.

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

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. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být poté dávka okamžitě následována enterální výživou (viz bod 5.2).

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.), orálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2), nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně 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 přípravky 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 včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno vhodným, může být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky 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 (v průměru 1,6násobně), 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 zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, 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 2,6násobek), 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 a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

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

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

Pacienti s chlopenními náhradami

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.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současně 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 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

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.

Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností provedeno nejméně po době představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu (viz bod 5.2).

Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.

Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 15 mg / Xarelto 20 mg 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 podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, 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 1,5násobný 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 s mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné 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 krvácení (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

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 testy aktivity anti-faktoru Xa, 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 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.

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 ve třinácti studiích fáze III, kterých se zúčastnili 53 103 pacienti, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu AKS	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel 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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 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
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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

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

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání*

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , Trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, Angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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				
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				
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 méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
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				
	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, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

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

C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

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 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 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 těžkou arteriální hypertenzí

neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

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 efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších.

Specifické antidotum blokuje 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 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, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je pro test 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. Nejnížší 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. Nejnížší 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.

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 reverzní změny generace 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 klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

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 akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich recidivy.

Více než 12 800 pacientů bylo hodnoceno ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a poté byla provedena predefinovaná poolovaná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolií, 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

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

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

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

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

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

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	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 5) 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 recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty 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 5: 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 plicní embolie	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 výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 6).

Tabulka 6: 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/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

* $p < 0.0001$ (non-inferiorita k predefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 7) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 7: 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)

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 8) byl v primárním parametru účinnosti jak přípravek Xarelto 20 mg, tak Xarelto 10 mg lepší než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní bezpečnostní parametr (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených přípravkem Xarelto 20 mg a 10 mg jednou denně ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg.

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

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

* $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiorita), Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Xarelto 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominální hodnota)

⁺⁺ Xarelto 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominální hodnota)

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.

Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI: 0,54 - 1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24 - 1,07).

Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

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 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 2,5 mg a 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 %.

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a $C_{\max}$ ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a $C_{\max}$) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného pyré nebo suspendované ve vodě a podané žaludeční sondou s následnou tekutou stravou byla v porovnání s podáním celé tablety srovnatelná. Vzhledem k předvídatelnému, dávce úměrnému farmakokinetickému profilu rivaroxabanu jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie spíše aplikovatelné na nižší dávky rivaroxabanu.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky degradují, z čehož je polovina vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami přímo jako nezměněná léčivá látka, hlavně prostřednictvím aktivní ledvinové sekrece.

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a 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 1,5x vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé váhové kategorie

Extrémy v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou 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. 1,6x. 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. 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 předpovědi) 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). Výsledky analýz PK/PD ve studiích 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.

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 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 ztráta, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt běžných 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 (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 obsah balení

Balení pro zahájení léčby pro první 4 týdny léčby:

Blistry z fólie Al/PP v pouzdru obsahujícím 49 potahovaných tablet:

42 potahovaných tablet přípravku Xarelto 15 mg a 7 potahovaných tablet přípravku Xarelto 20 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

EU/1/08/472/040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

V tištěné příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh držitel rozhodnutí o registraci poskytne všem lékařům, u kterých se očekává preskripce/podávání přípravku Xarelto, edukační balíček.

Tento edukační balíček je určený k zvýšení povědomí o potenciálním riziku krvácení během léčby přípravkem Xarelto a poskytuje návod, jak toto riziko zvládnout.

Edukační balíček pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Doporučení pro předepisujícího lékaře
- Informační karty pro pacienty (text je obsažen v Příloze III)

Před distribucí edukačního balíčku se držitel rozhodnutí o registraci dohodne o obsahu a formě Doporučení pro předepisujícího lékaře a komunikačního plánu s příslušnou národní kompetentní autoritou daného členského státu.

Doporučení pro předepisujícího lékaře musí obsahovat následující klíčová bezpečnostní sdělení:

- Detailní informace o populacích s potencionálně vyšším rizikem krvácení
- Doporučení ke snížení dávky u rizikových populací
- Návod na změnu léčby na rivaroxaban nebo z rivaroxabanu
- Nutnost užívat 15mg a 20mg tablety s jídlem
- Postup při předávkování
- Používání koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti musí být poučeni o následujícím:
 - Příznaky a projevy krvácení a kdy je nutno vyhledat odbornou pomoc.
 - Význam dodržování správného režimu léčby
 - Nutnost užívat 15mg a 20mg tablety s jídlem
 - Nutnost trvale nosit u sebe Informační kartu, která je součástí každého balení
 - Nutnost informovat lékaře o užívání přípravku Xarelto, pokud nastane potřeba nějakého chirurgického nebo invazivního výkonu.

Držitel rozhodnutí o registraci také v každém balení léčivého přípravku poskytne bezpečnostní Informační kartu pro pacienta, jejíž text je obsažen v Příloze III.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studijní program týkající se bezpečnosti rivaroxabanu v sekundární prevenci akutního koronárního syndromu (AKS) mimo prostředí klinické studie, zvláště s ohledem na incidenci, závažnost, léčbu a výsledek krvácivých příhod v celé populaci a zejména u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, sestávající z následujících zbývajících studií: • Studie na použití léčiv a jejich účinnosti (Drug Utilisation and Outcome Studies) v UK, Německu, Nizozemsku a Švédsku • Kohortová studie AKS na sledování hlášení od odborníků (Specialist Cohort Event Monitoring ACS Study) Při předložení poslední závěrečné zprávy o studii z programu by měl držitel rozhodnutí o registraci poskytnout přehled a diskusi o výsledcích všech studií programu s ohledem na pacienty s AKS.	• Interim analýzy budou předkládány každý rok počínaje 4. čtvrtletím 2015 až do ukončení studijního programu. • Závěrečná zpráva o studii bude předložena do 4. čtvrtletí 2020.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/025	14 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/026	28 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/027	56 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/028	60 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/029	98 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/030	168 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/031	196 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/032	10 x 1 potahovaná tableta	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/033	100 x 1 potahovaná tableta	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/035	30 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/041	20 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/047	14 potahovaných tablet	(PVD/PVDC/Al blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/034 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABÍČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/034 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 x 1 TABLETA) PRO 2,5 MG TABLETU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR 10 TABLET PRO 2,5 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR 14 TABLET PRO 2,5 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

symbol slunce
symbol měsíce

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDONÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/046 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xarelto 2,5 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 potahovaných tablet
10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/001	5 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/002	10 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/003	30 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/004	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/005	5 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/006	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/007	30 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/008	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/009	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/010	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/042	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/043	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/044	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/022 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABÍČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/022 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTR (10 TABLET) PRO 10 MG**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (14 TABLET) PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/045 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xarelto 10 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/011	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/012	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/013	42 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/014	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/015	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/016	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/038	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/048	14 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/023 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABÍČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDONÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/023 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 X 1 TABLETA) PRO 15 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (14 TABLET) PRO 15 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (10 TABLET) PRO 15 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/036 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

xarelto 15 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/017	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/018	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/019	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/020	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/021	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/039	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PPI
EU/1/08/472/049	14 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/024 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABÍČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/024 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 X 1 TABLETA) PRO 20 MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (14 tablet) PRO 20 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (10 TABLET) PRO 20 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/037 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 20 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

SN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

NN: (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY (42 POTAHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG) (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.
Hnědo-červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení se 49 potahovanými tabletami obsahuje:
42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu.
7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Balení pro zahájení léčby

Toto balení pro zahájení léčby je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

DÁVKOVÁNÍ

Den 1 až 21: jedna 15 mg tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.
Ode dne 22: jedna 20 mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

Den 1 až 21: 15 mg 1 tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.
Ode dne 22: 20 mg 1 tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/040 42 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 15 mg a
7 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 20 mg
(balení pro zahájení léčby)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 15 mg
xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY (42 POTAHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG) (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.
Hnědo-červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení se 49 potahovanými tabletami obsahuje:
42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu.
7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Balení pro zahájení léčby

Toto balení pro zahájení léčby je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

Den 1 až 21: 15 mg 1 tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.
Ode dne 22: 20 mg 1 tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

DÁVKOVÁNÍ a DÁVKOVACÍ SCHEMA

Den 1 až 21: jedna 15 mg tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer).
Ode dne 22: jedna 20 mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu).

Úvod léčby	Xarelto 15 mg dvakrát denně	první 3 týdny
Pokračování léčby	Xarelto 20 mg jednou denně	4. týden

Navštivte svého lékaře k zajištění pokračování léčby.
Užívá se s jídlem.

Xarelto 15 mg
Začátek léčby
15 mg
dvakrát denně
Datum zahájení
TÝDEN 1, TÝDEN 2, TÝDEN 3
DEN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

symbol slunce
symbol měsíce

Změna dávky
Xarelto 20 mg
20 mg
jednou denně
užívat ve stejnou denní dobu
Datum změny dávky
TÝDEN 4
DEN 22 DEN 23 DEN 24 DEN 25 DEN 26 DEN 27 DEN 28

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/040 42 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 15 mg a
7 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 20 mg
(balení pro zahájení léčby)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTR PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY V POUZDRU (42
POTÁHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTÁHOVANÝCH TABLET 20 MG)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg tablety

Xarelto 20 mg tablety

rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Informační karta pro pacienta

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 10 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 15 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 20 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

♦ **Tuto kartu noste vždy při sobě.**

♦ **Kartu ukažte každému lékaři nebo zubnímu lékaři ještě před ošetřením.**

Užívám antikoagulační léčbu přípravkem Xarelto (rivaroxaban)

Jméno:

Adresa:

Datum narození:

Hmotnost:

Jiné léky/onemocnění:

V naléhavém případě prosím informujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo lékaře:

Razítko lékaře:

Rovněž informujte:

Jméno:

Telefonní číslo:

Příbuzenský vztah:

Informace pro ošetřujícího lékaře:

♦ Hodnoty INR by neměly být používány, neboť nejsou spolehlivým ukazatelem antikoagulační aktivity přípravku Xarelto.

Co musím vědět o přípravku Xarelto?

♦ Přípravek Xarelto ovlivňuje srážlivost krve a brání tak tvorbě nebezpečných krevních sraženin.

♦ Přípravek Xarelto se musí vždy užívat přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Aby byla zajištěna optimální prevence tvorby krevních sraženin, **nikdy nevynechávejte žádnou dávku**.

♦ Bez předchozí konzultace se svým lékařem nikdy nepřestávejte užívat přípravek Xarelto, neboť by se mohlo zvýšit riziko tvorby krevních sraženin ve Vašem těle.

♦ Než začnete užívat přípravek Xarelto, informujte svého lékaře o všech jiných lécích, které užíváte, užíval(a) jste v nedávné době, nebo které se chystáte užívat.

♦ Informujte svého lékaře o tom, že užíváte přípravek Xarelto před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.

Kdy svého lékaře žádat o radu?

Jestliže užíváte přípravek snižující srážlivost krve, jako je Xarelto, je důležité, abyste si byl(a) vědom(a) jeho možných nežádoucích účinků. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení. Jestliže víte, že Vám hrozí riziko krvácení, bez porady s lékařem nezačínajte přípravek Xarelto užívat. Svého ošetřujícího lékaře ihned informujte, jestliže se u Vás objeví příznaky nebo známky krvácení, jako například:

♦ bolest

♦ otok nebo nepříjemný pocit

♦ bolest hlavy, závrať nebo slabost

♦ neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, rány, které dlouho krvácejí

- ♦ menstruační nebo vaginální krvácení silnější než obvykle
- ♦ krev v moči, která může být růžově nebo hnědě zbarvená, červená nebo černá stolice
- ♦ vykašlávání krve nebo zvracení krve nebo zvratky, které vypadají jako kávová sedlina

Jak se přípravek Xarelto užívá?

- ♦ Aby byla zajištěna optimální ochrana, přípravek Xarelto
 - 2,5 mg se může užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle
 - 10 mg se může užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle
 - 15 mg se musí užívat s jídlem
 - 20 mg se musí užívat s jídlem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 2,5 mg potahované tablety rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se přípravek Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Byl Vám předepsán přípravek Xarelto,

- protože Vám byl zjištěn akutní koronární syndrom (skupina onemocnění, která zahrnuje infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris, které se projevují silnou bolestí na hrudi). Zároveň jste měl(a) zvýšené určité krevní testy, které ukazují na poškození srdce.

Přípravek Xarelto u dospělých snižuje riziko dalšího infarktu myokardu nebo snižuje riziko úmrtí na onemocnění srdce nebo cév.

Xarelto nebudete užívat jako jediný lék. Váš lékař Vám k němu přidá:

- kyselinu acetylsalicylovou nebo
- kyselinu acetylsalicylovou a klopidoogrel nebo tiklopidin.

nebo

- u Vás bylo diagnostikováno vysoké riziko vzniku krevní sraženiny v důsledku ischemické choroby srdeční nebo onemocnění periferních tepen, které způsobují příznaky Vašeho onemocnění. Přípravek Xarelto snižuje riziko vzniku krevních sraženin u dospělých (aterotrombotické příhody). Přípravek Xarelto Vám nebude podáván samotný. Váš lékař vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou.

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje sklon k tvorbě krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšují riziko závažného krvácení (například vřed žaludku, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí)
- jestliže užíváte léky, které brání srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte akutní koronární syndrom a dříve jste měl(a) krvácení nebo krevní sraženinu v mozku (cévní mozkovou příhodu)
- jestliže máte ischemickou chorobu srdeční nebo onemocnění periferních tepen a dříve jste měl(a) krvácení v mozku (cévní mozkovou příhodu) nebo u Vás došlo k ucpání malých tepen prokrvujících hlubokou tkáň mozku (lakunární typ cévní mozkové příhody) nebo pokud jste během minulého měsíce měl(a) krevní sraženinu v mozku (ischemický, nelakunární typ cévní mozkové příhody)
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto se nemá užívat v kombinaci s určitými dalšími léky, které snižují srážení krve, jinými než kyselina acetylsalicylová a klopido-grel/tiklopidin, jako např. prasugrel nebo tikagrelor.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - těžké onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - jestliže užíváte další léky bránící srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie), nebo předchozí výskyt krvácení z plic
 - je vám více než 75 let
 - vážíte 60 kg nebo méně
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím, než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte jít na operaci:

- je velmi důležité, abyste před operací a po ní užíval(a) Xarelto přesně v časech stanovených lékařem.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl

- okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Přípravek Xarelto se **nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let**. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době, nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Jestliže užíváte

- některé léky k léčbě plíšňových infekcí (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
- ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
- některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
- některé antivirové léky k léčbě infekce virem HIV / AIDS (například ritonavir)
- jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidoogrel nebo antagonisty vitamínu K, například warfarin a acenokumarol, prasugrel a tikagrelor (viz bod „Upozornění a opatření“))
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
- dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
- některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Jestliže užíváte některý z výše uvedených léků, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Xarelto. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto přípravkem a zda máte být pečlivěji sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může u Vás rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- Jestliže užíváte:

- některé léky k léčbě epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
- rifampicin, antibiotikum

Jestliže užíváte některý z výše uvedených léků, informujte lékaře před zahájením užívání

přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivěji sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka přípravku je jedna 2,5mg tableta dvakrát denně. Přípravek Xarelto užívejte každý den přibližně ve stejnou denní dobu (například jednu tabletu ráno a jednu večer). Tento přípravek lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Xarelto nebudete užívat jako jediný lék.

Váš lékař Vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou. Pokud dostanete přípravek Xarelto po akutním koronárním syndromu, Váš lékař Vám může říci, abyste užíval(a) také klopido-grel nebo tiklopidin.

Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku těchto přípravků budete užívat (obvykle 75 až 100 mg kyseliny acetylsalicylové denně nebo denní dávku 75 až 100 mg kyseliny acetylsalicylové plus denní dávku 75 mg klopido-grelu nebo standardní denní dávku tiklopidinu).

Kdy začít užívat Xarelto

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

Váš lékař Vám řekne, kdy máte zahájit léčbu přípravkem Xarelto, pokud Vám byla diagnostikována ischemická choroba srdeční nebo onemocnění periferních tepen.

Lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

Pokud jednu dávku vynecháte, nezdvoujte následující dávku, abyste ji nahradil(a). Pokud jednu dávku vynecháte, užijte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívejte přípravek Xarelto pravidelně tak dlouho, dokud Vám jej Váš lékař bude předepisovat.

Užívání přípravku Xarelto nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem. Jestliže tento přípravek přestanete užívat, může se zvýšit riziko, že dostanete další infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu nebo se může zvýšit riziko, že zemřete na onemocnění související s Vaším srdcem nebo cévami.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (antitrombotika), může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zjevné.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou krvácení

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolest na hrudníku nebo angina pectoris, protože to mohou být známky krvácení.

Lékař vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změnit způsob léčby.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být příznakem závažné kožní reakce

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou kožní reakce, jako je:

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence tohoto nežádoucího účinku je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou závažných alergických reakcí

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto nežádoucích účinků jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100).

Seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, z močopohlavního traktu (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu a z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělní dutiny (modřiny, podlitiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo do kůže
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)
- horečka
- bolest břicha, poruchy trávení, nevolnost nebo zvracení, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být pocity závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolest hlavy, závratě
- vyrážka, svědění kůže
- zvýšení hodnot některých jaterních enzymů v krevních testech

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny
- krvácení do kloubu, které vede k bolesti a otoku kloubu
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)

- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých pankreatických nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- omdlávání
- celkový pocit nemoci
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- místní otok
- nahromadění krve (hematom) v tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartiment syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza 2910, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
- Potah tablety: makrogol 3350, hypromelóza 2910, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 2,5 mg potahované tablety jsou světle žluté, kulaté, bikonvexní a označené logem (BAYER kříž) na jedné straně a číslem „2,5“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 nebo 196 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu, nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 10 mg potahované tablety rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se u dospělých k

- zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. Lékař Vám tento lék předepsal, protože po operaci máte zvýšené riziko tvorby krevních sraženin.
- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje i tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšují riziko závažného krvácení (například vřed žaludku, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí)
- jestliže užíváte léky, které brání srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - středně závažné nebo těžké onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - Jestliže užíváte jiné léky bránící srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (*retinopatie*)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (*bronchiektázie*), nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím, než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud vám byl při operaci zaveden katetr do páteře nebo jste do ní dostali injekci (například k epidurální či spinální anestezii nebo ke snížení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto přesně v časech stanovených lékařem.
 - informujte ihned svého lékaře, pokud po ukončení anestezie zjistíte necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo potíže se střevy nebo močovým měchýřem, protože potřebujete okamžitou lékařskou péči.

Děti a dospívající

Přípravek Xarelto **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let.** O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době, nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Jestliže užíváte

- některé léky proti plísňovým infekcím (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) – s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
- ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
- některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
- některé antivirové léky proti HIV/AIDS (například ritonavir)
- jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidoogrel nebo antagonisté vitamínu K, například warfarin a acenokumarol)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
- dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
- některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Xarelto.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a). Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může u Vás rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- Jestliže užíváte

- některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
- Třezalku (*hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
- rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud vám váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

- K zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu
Doporučená dávka přípravku je jedna tableta přípravku Xarelto 10 mg jednou denně.
- K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a k léčbě krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opakovaného výskytu krevních sraženin
Po nejméně 6 měsících léčby krevních sraženin je doporučená dávka buď jedna 10 mg tableta jednou denně nebo jedna 20 mg tableta jednou denně. Lékař Vám předepsal přípravek Xarelto v dávce 10 mg jednou denně.

Tabletu pokud možno zapíjejte vodou.

Xarelto lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Jak se Xarelto užívá

Užívejte jednu tabletu denně, dokud vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tablety užívejte ve stejnou denní dobu – snáze si na užívání vzpomenete.

Váš lékař rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu:

První tabletu užijte 6 – 10 hodin po operaci.

Pokud jste absolvoval(a) rozsáhlou operaci kyčle, budete pravděpodobně tablety užívat 5 týdnů.

Pokud jste absolvoval(a) rozsáhlou operaci kolena, budete pravděpodobně tablety užívat 2 týdny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

Pokud jednu dávku vynecháte, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně jako dříve.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože brání vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (antitrombotika), může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou krvácení:

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris, **protože to mohou být známky krvácení.**

Lékař vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změni způsob léčby.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být příznakem závažné kožní reakce:

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou kožní reakce, jako je:

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence tohoto nežádoucího účinku je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou závažných alergických reakcí

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto nežádoucích účinků jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100).

Seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, z močopohlavního traktu (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu a z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělesné dutiny (modřiny, podlitiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo do kůže- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti nebo nevolnost, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být pocity závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě
- vyrážka, svědění kůže
-
- zvýšení hodnot některých jaterních enzymů v krevních testech

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny
- krvácení do kloubu, které vede k bolesti a otoku kloubu
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- poškozená funkce jater (může se prokázat na základě testů prováděných vaším lékařem)
- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých pankreatických nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- místní otok
- nahromadění krve (hematom) v tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza 2910, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol 3350, hypromelóza 2910, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 10 mg potahované tablety jsou světle červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „10“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 5, 10, 14, 28, 30 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo
- 100 x 1 potahovanou tabletu nebo

- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu, nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Xarelto 15 mg potahované tablety Xarelto 20 mg potahované tablety rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se u dospělých k:

- zabránění vzniku krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a v dalších krevních cévách v těle, pokud máte typ arytmie (nepravidelného srdečního rytmu) označovaný jako nevalvulární fibrilace síní.
- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v krevních cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje i tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávný chirurgický výkon na mozku nebo očích)
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr

- (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - závažné onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - pokud užíváte jiné léky bránící srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie) nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Přípravek Xarelto **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let.** O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- **Jestliže užíváte:**
 - některé léky proti plísnovým infekcím (například flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
 - některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
 - některé antivirové léky proti HIV a AIDS (například ritonavir)
 - jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidoogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
 - protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
 - některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení jeho účinku.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- **Jestliže užíváte:**
 - některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - třezalku (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
 - rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto musíte užívat s jídlem.

Tabletu/tablety pokud možno zapíjejte vodou.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete. Poté by ihned mělo následovat požití jídla.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Kolik přípravku užívat

- K prevenci krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a dalších krevních cévách v těle doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.
Pokud máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně.

Pokud potřebujete podstoupit proceduru k léčbě neprůchodných cév ve Vašem srdci (nazývanou perkutánní koronární intervence - PCI s umístěním stentu), existují pouze omezené zkušenosti se snížením dávky na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně (nebo na jednu tabletu přípravku Xarelto 10 mg jednou denně v případě, že Vaše ledviny nefungují správně) podávanou současně s protidestičkovým léčivým přípravkem, jako je klopidoogrel.

- K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a k léčbě krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opakovaného výskytu krevních sraženin
doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.
Po nejméně 6 měsících léčby krevních sraženin se lékař může rozhodnout pokračovat v léčbě buď jednou 10 mg tabletou jednou denně nebo jednou 20 mg tabletou jednou denně.
Pokud máte onemocnění ledvin a užíváte jednu tabletu přípravku Xarelto 20 mg jednou denně, může se lékař rozhodnout po třech týdnech snížit dávku na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

Kdy se Xarelto užívá

Užívejte tabletu/tablety denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tabletu/tablety užívejte ve stejnou denní dobu, což umožní, že si snáze na užívání vzpomenete.

Váš lékař se rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Prevence krevních sraženin v mozku (mrtvice) a v ostatních cévách těla:

Pokud srdeční akce srdce musí být převedena na normální hodnoty postupem zvaným kardioverze, užívejte Xarelto v časových intervalech podle pokynů svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

- Pokud užíváte jednu 20 mg nebo jednu 15 mg tabletu jednou denně a zapomněl(a) jste užít dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než jednu tabletu denně, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně.
- Pokud užíváte jednu 15 mg tabletu dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15 mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15 mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15 mg tablety dvakrát denně.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože léčí a zabraňuje vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (antitrombotika), může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (*šok*). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou krvácení

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris, což mohou být známky krvácení.

Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změnit způsob léčby.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být příznakem závažné kožní reakce

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou kožní reakce, jako je:

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence tohoto nežádoucího účinku je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou závažných alergických reakcí

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto nežádoucích účinků jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100).

Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém a pohlavním ústrojí (včetně krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkání nebo tělesných dutin (podlitiny, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení do kůže a pod kůži
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otok dolních končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede)
- bolest dolních končetin
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou zahrnovat závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě, mdloby
- vyrážka, svědění kůže

- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních testů

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny
- krvácení do kloubu vedoucí k bolesti a otoku
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetření prováděném lékařem)
- vyšetření krve může prokázat zvýšení hladiny bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jater nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- sucho v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg.

- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza 2910, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol 3350, hypromelóza 2910, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).

Jak Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 15 mg potahované tablety jsou červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 10, 14, 28, 42 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech, balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Xarelto 20 mg potahované tablety jsou hnědo-červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „20“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 10, 14, 28 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech, balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Xarelto 15 mg potahované tablety Xarelto 20 mg potahované tablety

Balení pro zahájení léčby rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se u dospělých k:

- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v krevních cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje i tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávný chirurgický výkon na mozku nebo očích)
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr

- (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - závažné onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - pokud užíváte jiné léky bránící srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie) nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Přípravek Xarelto **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let.** O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- **Jestliže užíváte**
 - některé léky proti plísnovým infekcím (například flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
 - některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
 - některé antivirové léky proti HIV a AIDS (například ritonavir)
 - jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
 - protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
 - některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení jeho účinku.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- **Jestliže užíváte**
 - některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - třezalku (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
 - rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto musíte užívat s jídlem.

Tabletu/tablety pokud možno zapíjejte vodou.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete. Poté by ihned mělo následovat požití jídla.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.

Toto balení pro zahájení léčby přípravku Xarelto 15 mg a 20 mg je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

Po dokončení užívání tohoto úvodního balení bude léčba dále pokračovat užíváním přípravku Xarelto 20 mg jednou denně tak, jak určil Váš lékař.

Pokud máte onemocnění ledvin, může se lékař rozhodnout po třech týdnech snížit dávku na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

Kdy se Xarelto užívá

Užívejte tabletu/tablety denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tabletu/tablety užívejte ve stejnou denní dobu, což umožní, že si snáze na užívání vzpomenete.

Váš lékař se rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

- Pokud užíváte jednu 15 mg tabletu dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15 mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15 mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15 mg tablety dvakrát denně.
- Pokud užíváte jednu 20 mg tabletu jednou denně a zapomněl(a) jste užít dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než jednu tabletu denně, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože léčí a zabraňuje vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (antitrombotika), může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou krvácení:

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris, což mohou být známky krvácení.

Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změnit způsob léčby.

Možné nežádoucí účinky, které mohou být příznakem závažné kožní reakce

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou kožní reakce, jako je:

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza). Frekvence tohoto nežádoucího účinku je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000).

Možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou závažných alergických reakcí

Ihned informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto nežádoucích účinků jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100).

Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém a pohlavním ústrojí (včetně krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkání nebo tělesných dutin (podlitiny, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení do kůže a pod kůži
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otok dolních končetin
- bolest dolních končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede)
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou zahrnovat závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě, mdloby
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních testů

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100):

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny
- krvácení do kloubu vedoucí k bolesti a otoku
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetření prováděném lékařem)
- vyšetření krve může prokázat zvýšení hladiny bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jater nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- sucho v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000)

- krvácení do svalů

- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartiment syndrom po krvácení)
- selhání ledvin po těžkém krvácení

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém pouzdru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg v daném pořadí.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza 2910, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol 3350, hypromelóza 2910, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).

Jak Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 15 mg potahované tablety jsou červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Xarelto 20 mg potahované tablety jsou hnědo-červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „20“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4 týdenní balení pro zahájení léčby: jedno balení se 49 potahovanými tabletami pro první 4 týdny léčby obsahuje:

42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu a 7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu v pouzdru.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro rivaroxaban dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě množství spontánně hlášených případů renálního poškození, které nesouvisí s krvácením a na základě údajů prezentovaných držitelem rozhodnutí o registraci (MAH) z poregistračních klinických studií, ukazujících podobné incidence u rivaroxabanu a srovnávacích skupin, současná poznámka pod čarou v bodě 4.8 SmPC „A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu“ k nežádoucímu účinku léku „poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)“ má být odstraněna, aby byly odpovídajícím způsobem zohledněny současné údaje.

Navíc byly hlášeny 3 případy chyby v užívání medikace, kdy byl rivaroxaban 15 mg (dávka, která se má užívat s jídlem) užit nalačno. Ve všech 3 případech se u pacienta vyskytla tromboembolická příhoda (jedna s fatálními následky) a reportér uvedl, že považují za možnou příčinu této události to, že pacient neužíval přípravek Xarelto s jídlem (nebo pacient nevěděl, že má přípravek Xarelto užívat s jídlem).

V důsledku toho je třeba bod 3 „Jak se Xarelto užívá“ v příbalové informaci aktualizovat tak, aby věta „Přípravek Xarelto musíte užívat s jídlem“ byla umístěna před větou „Tabletu/tablety pokud možno zapíjejte vodou“ a text je pozměněn, aby zdůraznil důležitost tohoto pokynu.

Proto, vzhledem k údajům předkládaným v hodnocené Zprávě o bezpečnosti (PSUR), výbor PRAC dospěl k názoru, že změny informací o přípravku pro léčivé přípravky obsahující rivaroxaban jsou opodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se rivaroxabanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku rivaroxaban je příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.