

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivaroxaban Sandoz 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 22 mg laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Červené, kulaté bikonvexní tablety o průměru 5,6 mm, s označením “15” na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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 (PE) u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých

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

Léčba rivaroxabanem má 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, má pacient užít rivaroxaban co nejdříve a pokračovat v užívání jednou denně následující den podle doporučení. Dávka nemá být tentýž den zdvojnásobena, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba HŽT, léčba PE a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých

Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní HŽT nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba a prevence HŽT a PE.

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

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující HŽT a PE (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE), 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 HŽT nebo PE v době prodloužené prevence užíváním rivaroxabanu 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání rivaroxabanu 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 HŽT a PE	Den 1- 21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující HŽT a PE	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE	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 rivaroxabanem 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), má pacient užít rivaroxaban co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg rivaroxabanu. V tomto případě mohou být užity dvě 15 mg tablety najednou. Pacient má 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, má pacient užít rivaroxaban co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka nemá být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících

Léčba rivaroxabanem se má u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let zahájit až po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

Dávka pro děti a dospívající se vypočítá na základě tělesné hmotnosti.

- Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg:
doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- Tělesná hmotnost 50 kg nebo více:
doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg se řiďte pokyny uvedenými v souhrnu údajů o přípravku s účinnou látkou rivaroxaban granule pro perorální suspenzi.

Tělesnou hmotnost dítěte je třeba sledovat a dávku pravidelně přehodnocovat, aby se udržela výše terapeutické dávky. Úprava dávky by měla být provedena pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Léčba má u dětí a dospívajících trvat nejméně 3 měsíce. Pokud je to klinicky nezbytné, lze ji prodloužit až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, jež by hovořily ve prospěch snížení dávky po šesti měsících léčby. Po 3 měsících je třeba na individuální bázi vyhodnotit poměr přínos/riziko pokračování léčby a vzít přitom v úvahu riziko recidivující trombózy/riziko potenciálního krvácení.

Pokud se dávka vynechá, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve po tomto zjištění, avšak pouze v tentýž den. Není-li to možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat následující plánovanou dávkou. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na rivaroxaban

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: VKA je třeba vysadit a léčbu rivaroxabanem zahájit při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) $\leq 3,0$.

Léčba HŽT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba VTE a prevence recidivy u pediatrických pacientů:

Léčbu VKA je třeba vysadit a léčbu rivaroxabanem zahájit při hodnotě INR $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z VKA na rivaroxaban, budou po užití rivaroxabanu hladiny INR falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity rivaroxabanu validní a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitamínu K (VKA)

Během přechodu z rivaroxabanu na VKA existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia má být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že rivaroxaban může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z rivaroxabanu na VKA mají být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hladina INR $\geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu má být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban tak VKA nemá být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je rivaroxaban vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Je nutné, aby děti převáděné z rivaroxabanu na VKA pokračovaly v užívání rivaroxabanu ještě 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech současného podávání je třeba stanovit hodnotu INR před další plánovanou dávkou rivaroxabanu. Doporučuje se, aby současné podávání rivaroxabanu a VKA pokračovalo do doby, než INR dosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Jakmile bude rivaroxaban vysazen, lze INR spolehlivě vyhodnotit 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

Převod z parenterálních antikoagulancií na rivaroxaban

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxabanem v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než má dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefraciovaný heparin).

Převod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulancia

Vysaďte rivaroxaban a podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy má být užita další dávka rivaroxabanu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Dospělí:

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Rivaroxaban 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 těžkou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) poruchou funkce ledvin platí následující doporučení pro dávkování:

- Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučeno dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- Pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci recidivující HŽT a PE: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů.
Poté, když 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 poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

- Děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace 50- 80 ml/min/1,73 m²): úprava dávky není nutná na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrické populace (viz bod 5.2).
- Děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²): podávání rivaroxabanu se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child Pugh B a C (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

U dospělých dávky bez úprav (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů je dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pacienti podstupující kardioverzi

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografii (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba rivaroxabanem 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 rivaroxaban, 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 rivaroxabanu jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30 - 49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y₁₂ po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní stanovena. Žádné jiné údaje nejsou k dispozici. Z toho důvodu se přípravek nedoporučuje k použití u dětí ve věku méně než 18 let v jiné indikaci, než je léčba VTE a prevence recidivy VTE.

Způsob podání

Dospělí

Rivaroxaban je určen k perorálnímu podání.

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

Rozdrcení tablet

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta rivaroxabanu před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré, a poté podána perorálně. Po podání rozdrcené potahované tablety rivaroxabanu 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Rozdrcená tableta může být také podána gastrickou sondou (viz body 5.2 a 6.6).

Děti a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg až 50 kg

Rivaroxaban je určen k perorálnímu podání.

Pacienty je třeba poučit, aby tabletu spolkli vcelku a zapili ji tekutinou; je také třeba užívat tablety s jídlem (viz bod 5.2). Tablety se mají užívat v intervalu přibližně 24 hodin.

Pokud pacient dávku okamžitě vyplivne nebo do 30 minut po jejím podání zvrací, je třeba podat novou dávku. Jestliže však pacient zvrací více než 30 minut po užití dávky, nová dávka se podávat nemá a další dávku má pacient užít, jak bylo předepsáno.

Tablety se nesmí dělit s cílem podat pacientovi jen část dávky obsažené v tabletě.

Rozdrcení tablet

U pacientů, kteří nemohou spolknout celou tabletu, je třeba použít přípravek s účinnou látkou rivaroxaban, granule pro perorální suspenzi.

Jsou-li předepsány dávky 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu a perorální suspenze není okamžitě k dispozici, je možné podat uvedené dávky rozdrcením 15mg nebo 20mg tablety a jejím smísením s vodou nebo jablečným pyré, a to bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcená tableta může být také podána nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stavy, které jsou považovány za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd), heparinovými deriváty (fondaparinux atd), perorálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), s výjimkou specifických situací, 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 rivaroxaban mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání rivaroxabanu je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, 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).

Pediatrická populace

Existují jen omezené údaje o dětech s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci CNS (viz bod 5.1). Před léčbou a během léčby je třeba pečlivě vyhodnocovat riziko krvácení.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické

hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (1,6 násobek průměru), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Rivaroxaban 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). Rivaroxaban musí být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Rivaroxaban se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²), protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití rivaroxabanu se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteázy HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6

násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. U dětí podstupujících souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní protizánětlivé léky (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 nádorovým onemocněním

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

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly hodnoceny u pacientů s implantovanými srdečními chlopněmi; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že rivaroxaban poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba rivaroxabanem se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

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

Rivaroxaban 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 rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je u pacienta provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, u pacientů preventivně léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací hrozí 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 nejví 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. Přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, však není znám, a tuto skutečnost je třeba mít na paměti při zvážování naléhavosti diagnostických postupů.

Odstranění epidurálního katetru má být na základě farmakokinetických vlastností nejméně za dobu představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých dospělých 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.

Ve vztahu k době zavedení či vyjmutí neuroaxiálního katetru u dětí užívajících rivaroxaban nejsou k dispozici žádné údaje. V takových případech je třeba rivaroxaban vysadit a zvážit krátkodobě působící parenterální antikoagulancium.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, má být rivaroxaban 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 rivaroxabanem 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 Stevensonova-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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. Údaje o níže uvedených interakcích byly zjištěny u dospělých; u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který zřejmě silně inhibuje CYP3A4 a středně silně inhibuje P-gp, způsobuje 1,5 násobný nárůst průměrných hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4 násobný 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 mírně inhibuje 3A4 a P-gp, způsobuje 1,3 násobný nárůst průměrných 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 poruchou funkce ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8 násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6 násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0 násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6 násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí. Účinek erythromycinu je aditivní k poruše funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4 násobnému zvýšení průměrných hodnot AUC rivaroxabanu a k 1,3 násobnému zvýšení průměrné C_{max} . Interakce s flukonazolem 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).

Dronedaron nemá 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 (nasyčovací 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 potřeba testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během fáze převodu, mohou se použít testy anti-faktor Xa aktivity, 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 potřeba 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 průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou (*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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je rivaroxaban vylučován do mléka. Podávání rivaroxabanu 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

Rivaroxaban 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, nemají řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz Tabulka 1).

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

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6097	10 mg	39 dnů
Prevence VTE u nechirurgických pacientů	3997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	6790	1.-21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti s cílem dosáhnout podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých s HŽT léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7750	20 mg	41 měsíců

Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS	10225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopido­grel či tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

** Ze studie VOYAGER PAD

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

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

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

Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	8,38 na 100 pacientoroků [#]	0,74 na 100 pacientoroků ^{***}
--	---------------------------------------	---

* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

** Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

*** Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

[#] Ze studie VOYAGER PAD.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu podávaného dospělým a pediatrickým pacientům 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 dospělých pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání* a u pediatrických pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (vč. zvýšeného počtu trombocytů) ^A Trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergické reakce, alergická dermatitida Angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolest hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				

Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy				
Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (vč. rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšené transaminázy	Porucha funkce 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 (vč. hematurie a menorhagie ^B), porucha funkce ledvin (vč. zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfuzi, nefropatie související s antikoagulancii
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (vč. únavy, tělesné slabosti)	Pocit indispozice (vč. 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 VTE u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby HŽT a PE a jejich recidivy jako velmi časté u žen <55 let

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

* Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem specifikovaný selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyl zjištěn žádný nový nežádoucí účinek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu 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 a genitourinární krvácení 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 rivaroxabanu byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulancii. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících vychází z údajů o bezpečnosti ze dvou otevřených, aktivním přípravkem kontrolovaných studií fáze II a jednoho otevřeného, aktivním přípravkem kontrolovaného hodnocení fáze III, jichž se účastnili pediatričtí pacienti ve věku od narození do méně než 18 let. Zjištění týkající se bezpečnosti byla u rivaroxabanu a srovnávacího přípravku ve skupinách s různým pediatrickým věkem zpravidla podobná. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když toto hodnocení bylo omezeno nízkým počtem pacientů.

U pediatrických pacientů byly bolest hlavy (velmi častá, 16,7 %), horečka (velmi častá, 11,7 %), epistaxe (velmi častá, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (častá, 1,5 %), zvýšená hladina bilirubinu (častá, 1,5 %) a zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu (méně častá, 0,7 %) hlášeny ve srovnání s dospělými častěji. Stejně jako u dospělé populace byla u 6,6 % (časté) dospívajících ženského pohlaví po menarché pozorována menorhagie. Trombocytopenie, pozorovaná u dospělé populace v postmarketingovém používání, byla v pediatrických klinických studiích častá (4,6 %). Nežádoucí účinky léčiva byly u pediatrických pacientů převážně mírné až středně závažné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se očekává strop účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších u dospělých, u dětí však nejsou ve vztahu k vyšším než terapeutickým dávkám k dispozici žádné údaje.

Pro dospělé je k dispozici je specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek rivaroxabanu, ta však nebyla ověřena u dětí (viz Souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce v případě předávkování rivaroxabanem.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí, odhadovaný pomocí modelu populační analýzy farmakokinetiky (popPK), je kratší (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu nebo specifické prokoagulační látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí 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 dospělých osob užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. U dětí užívajících rivaroxaban nejsou s použitím těchto látek žádné zkušenosti. 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 metabolické cesty koagulační kaskády, a inhibuje vznik trombinu i vytváření trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, a pokud je při testu 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 je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě HŽT a PE 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), hodnocenou neoplastinem, 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).

Pediatrická populace

Hodnoty PT (reagencium Neoplastin), aPTT a testu anti-faktoru Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickou koncentrací. Korelace mezi anti-faktorem Xa a plazmatickou koncentrací je lineární a hodnota sklonu se blíží 1. Ve vztahu k odpovídající plazmatické koncentraci se mohou vyskytnout individuální nesrovnalosti s hodnotou anti-faktoru Xa vyšší nebo nižší. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné pravidelně sledovat koagulační parametry. Je-li to však klinicky indikováno, lze koncentraci rivaroxabanu měřit kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktoru Xa v µg/l (viz tabulka 13 v bodě 5.2, která uvádí rozmezí plazmatických koncentrací rivaroxabanu pozorovaných u dětí). Je-li ke kvantifikaci plazmatické koncentrace rivaroxabanu u dětí použit test anti-faktoru Xa, je nutné vycházet z dolního limitu kvantifikace. Prahová hodnota pro příhody související s účinností nebo bezpečností nebyla stanovena.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

V pivotalní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14264 pacientů přiřazeno buď do léčby rivaroxabanem 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 2,0-3,0). 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 až 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 až 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 méně závažné klinicky významné 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	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)	Poměr rizik HR (95% CI) p-hodnota, test pro superioritu
	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	Výskyt příhod (100 pacientoroků)	
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	572 (4,51%)	609 (4,81%)	0,94

embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí			(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	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou 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 (95% CI) p-hodnota
Závažné a méně závažné klinicky významné příhody krvácení	1475 (14,91)	1449 (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	1185 (11,80)	1151 (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 6704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS2 skóre bylo 1,9 a HAS-BLED skóre bylo 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 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie nepostihující CNS byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 pacientoroků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní u více než 162 000 pacientů ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro ischemickou cévní mozkovou příhodu byla 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností na 100 pacientoroků 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) pro intrakraniální krvácení, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) pro gastrointestinální krvácení, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) pro urogenitální krvácení a 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) pro ostatní krvácení.

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 užívajících rivaroxaban (n=978) a u 5 (1,0%) pacientů užívajících VKA (n=492; RR% 0,5; 95% 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; bezpečnostní 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 HŽT, PE a prevence recidivující HŽT a PE

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní HŽT a PE a prevenci jejich recidivy.

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

Ve studii Einstein HŽT bylo hodnoceno 3449 pacientů s akutní HŽT v léčbě HŽT a prevenci recidivující HŽT a PE (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3 týdenní léčbě akutní HŽT byl podáván rivaroxaban v dávce 15 mg dvakrát denně. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo hodnoceno 4832 pacientů s akutní PE v léčbě plicní embolie a v prevenci recidivující HŽT a PE. 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 HŽT 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 1197 pacientů s HŽT nebo PE v prevenci recidivující HŽT a PE. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

Studie Einstein HŽT, PE a Extension využívaly stejné předem definované primární a sekundární parametry účinnosti. Primární parametr účinnosti byl symptomatický recidivující VTE definovaný jako kompozit recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující HŽT, nefatální PE a mortality ze všech příčin.

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

Primárním parametrem účinnosti byl symptomatický recidivující VTE definovaný jako kompozit recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE.

Ve studii Einstein HŽT (viz Tabulka 6) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu / antagonistům vitamínu K v primárním parametru účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443 až 1,042), $p = 0,076$ (test superiority)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s HR 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 až 3) 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 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein HŽT (hluboká žilní trombóza)

Populace studie	3449 pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^(a) 3, 6 nebo 12 měsíců N=1731	Enoxaparin / VKA ^(b) 3, 6 nebo 12 měsíců N=1718
Symptomatický recidivující VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

Symptomatická recidivující PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatická recidivující HŽT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatická PE a HŽT	1 (0,1%)	0
Fatální PE / úmrtí, kde PE 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 HR 2,0); HR: 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); HR: 1,123 (0,749 až 1,684)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633 až 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 až 3,0) ve stejně velkých tertilech a incidencí recidivujícího VTE ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277 až 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 HR 0,493 (95% CI: 0,308 až 0,789).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein PE

Populace studie	4832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^(a) 3, 6 nebo 12 měsíců N=2419	Enoxaparin / VKA ^(b) 3, 6 nebo 12 měsíců N=2413
Symptomatický recidivující VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)

Symptomatická recidivující PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatická recidivující HŽT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatická PE a HŽT	0 0	2 ($<0,1\%$)
Fatální PE / úmrtí, kde PE 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 HR 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Byla provedena predefinovaná poolovaná analýza výsledku studií Einstein HŽT a PE (viz Tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z poolované analýzy studií fáze III Einstein HŽT a Einstein PE

Populace studie	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^(a) 3, 6 nebo 12 měsíců N=4150	Enoxaparin / VKA ^(b) 3, 6 nebo 12 měsíců N=4131
Symptomatický recidivující VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatická recidivující HŽT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatická PE a HŽT	1 ($<0,1\%$)	2 ($<0,1\%$)
Fatální PE / úmrtí, kde PE 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 HR 1,75); HRk: 0,886 (0,661-1,186)

Predefinovaný čistý klinický prospěch (výsledek primární účinnosti plus závažné krvácivé příhody) poolované analýzy byl hlášen s HR 0,771 (95% CI: 0,614 až 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 v srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

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

Populace studie	pokračování léčby a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu u 1197 pacientů	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^(a) 6 nebo 12 měsíců N=602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N=594
Symptomatický recidivující VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatická recidivující HŽT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatální PE / úmrtí, kde PE 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), HR: 0,185 (0,087-0,393)

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

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

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

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující VTE, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5142 pacientů s akutní HŽT za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího VTE 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, mohou reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené HR srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40-1,50), 0,91 (95% CI: 0,54-1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24-1,07).

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

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

Pediatrická populace

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů

V šesti otevřených, multicentrických pediatrických studiích bylo zkoumáno celkem 727 dětí s potvrzeným akutním VTE; 528 z těchto dětí užívalo rivaroxaban. Podávání dávek upravených na základě tělesné hmotnosti pacientům ve věku od narození do méně než 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu, jež byla podobná expozici pozorované u dospělých pacientů s HŽT léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak to potvrdila studie fáze III (viz bod 5.2).

Studie EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivním přípravkem kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie fáze III s 500 pediatrickými pacienty (ve věku od narození do < 18 let) s potvrzeným akutním VTE; 276 dětí bylo ve věku 12 až < 18 let, 101 dětí ve věku 6 až < 12 let, 69 dětí ve věku 2 roky až < 6 let a 54 dětí ve věku < 2 roky.

Indexový VTE byl klasifikován jako VTE související s centrálním žilním katétre (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až < 18 let non-CVC-VTE (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až < 12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až < 6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii < 2 roky pak CVC-VTE (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST

nevyskytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

U 438 dětí (87,6 %) byl VTE vyvolán přetrvávajícími, přechodnými nebo jak přetrvávajícími, tak přechodnými rizikovými faktory.

Pacienti podstoupili úvodní léčbu terapeutickými dávkami nefrakcionovaného heparinu (UFH), nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo fondaparinuxu trvající minimálně 5 dní a byli randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny s dávkami rivaroxabanu upravenými na základě tělesné hmotnosti nebo do skupiny se srovnávacím přípravkem (hepariny, VKA). Hlavní léčebné období studie trvalo 3 měsíce (1 měsíc u dětí s CVC-VTE ve věku < 2 roky). Na konci hlavního léčebného období studie bylo zopakováno diagnostické zobrazovací vyšetření, provedené ve výchozím stavu, pokud to bylo klinicky proveditelné. V tomto okamžiku bylo možné léčbu ve studii ukončit nebo v ní podle uvážení zkoušejícího pokračovat po celkovou dobu až 12 měsíců (u dětí s CVC-VTE ve věku < 2 roky po dobu až 3 měsíců).

Primárním výsledkem účinnosti byl symptomatický recidivující VTE, primárním výsledkem bezpečnosti pak kompozit závažného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti centrálně posoudila nezávislá komise zaslepená k přiřazení k léčbě. Výsledky účinnosti a bezpečnosti zachycují tabulky 11 a 12 uvedené níže.

Recidivující VTE se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 5 ze 165 pacientů. Kompozit významného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení byl hlášen u 10 z 329 (3%) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující VTE plus závažná krvácivá příhoda) byl ve skupině s rivaroxabanem hlášen u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů podstupujících léčbu rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami zpravidla podobná. Jakékoliv krvácení související s léčbou bylo hlášeno u 119 (36,2 %) dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 45 (27,8 %) dětí ve skupině se srovnávacím přípravkem.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

Příhoda	Rivaroxaban n = 335*	Srovnávací přípravek n = 165*
Recidivující VTE (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95% CI 1,2 %-6,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení při opakování zobrazení	5 (1,5 %, 95% CI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95% CI 1,6 %-7,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakování zobrazení	21 (6,3 %, 95% CI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95% CI 7,3 %-17,4 %)

Normalizace při opakování zobrazení	128 (38,2 %, 95% CI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95% CI 19,8 %-33,0 %)
Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + závažné krvácení (čistý klinický přínos)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95% CI 2,0 %-8,4 %)
Fatální nebo nefatální plicní embolie	1 (0,3 %, 95% CI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95% CI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = celý analyzovaný soubor (full analysis set), všechny randomizované děti

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban n = 329*	Srovnávací přípravek n = 162*
Kompozit: Závažné krvácení + klinicky významné méně závažné krvácení (primární výsledek bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95% CI 0,5 %-5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95% CI 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95% CI 0,2 %-4,3 %)
Jakékoliv krvácení související s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = soubor k analýze bezpečnosti (safety analysis set), všechny randomizované děti, jimž byla podána alespoň 1 dávka hodnoceného přípravku

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu byl do značné míry podobný u pediatrické populace s VTE a dospělé populace s HŽT/PE, nicméně ve srovnání s dospělou HŽT/PE populací byl podíl subjektů s výskytem jakéhokoliv krvácení vyšší v pediatrické VTE populaci.

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{\max}) se objeví 2 až 4 hodiny po užití tablety.

Bez ohledu na stav na lačno nebo po jídle je u dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80 až 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 rivaroxabanu 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. Rivaroxaban 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 rivaroxabanu 10 mg, 15 mg a 20 mg tablety 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}) byla pro podání 20 mg rivaroxabanu per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného pyré nebo rozpuštěné ve vodě a pro podání žaludeční sondou následované tekutou stravou, v porovnání s celou tabletou srovnatelná. Vzhledem k předvídatelnému dávce úměrnému farmakokinetickému profilu rivaroxabanu odpovídají výsledky biologické dostupnosti z této studie pravděpodobně nižším dávkám rivaroxabanu.

Pediatrická populace

Dětem byly podávány tablety nebo perorální suspenze rivaroxabanu během podávání výživy či konzumace jídla nebo krátce po nich a s typickou dávkou tekutin, aby se zajistilo podání odpovídající dávky. Stejně jako u dospělých se i u dětí rivaroxaban po perorálním podání ve formě tablet nebo granulí pro perorální suspenzi rychle absorboval. Mezi lékovou formou tablet a granulí pro perorální suspenzi nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce. K dispozici nejsou žádné PK údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. U zvyšujících se dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti) byl zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti, což naznačuje absorpční limit u vyšších dávek, a to i při užití s jídlem.

Tablety rivaroxabanu 15 mg se mají užívat s podáváním výživy nebo s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

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

Pediatrická populace

K dispozici nejsou žádné pro děti specifické údaje o vazbě rivaroxabanu na plazmatické proteiny a žádné PK údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota V_{ss} odhadovaná na základě populačního modelu PK u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat pomocí alometrické funkce; průměrná hodnota činí 113 l u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg.

Biotransformace a eliminace

U dospělých se z podané dávky rivaroxabanu 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 omezoována 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.

Pediatrická populace

K dispozici nejsou žádné údaje o metabolismu specifické pro děti a žádné PK údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota clearance odhadovaná na základě populačního PK modelu u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat pomocí alometrické funkce; průměrná hodnota činí 8 l/h u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg. Hodnoty geometrického průměru poločasu eliminace ($t_{1/2}$) odhadované na základě populačního PK modelu se s klesajícím věkem snižují; pohybovaly se od 4,2 h u dospívajících přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2 roky - 12 let až k 1,9 h u dětí ve věku 0,5-<2 roky a 1,6 h u dětí ve věku méně než 0,5 roku.

Zvláštní populace

Pohlaví

Mezi dospělými muži a ženami nebyl žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice přípravku. Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu u dětí mužského a ženského pohlaví.

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně

1,5 x vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé váhové kategorie

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

U dětí se dávky rivaroxabanu stanovují na základě tělesné hmotnosti. Explorační analýza neodhalila relevantní vliv podváhy či obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

Rozdíly mezi etniky

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

Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly mezi etniky v expozici rivaroxabanu u japonských, čínských nebo asijských dětí mimo území Japonska a Číny ve srovnání s příslušnou celkovou pediatrickou populací.

Porucha funkce jater

Dospělí pacienti s cirhózou s mírnou 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) průměrná 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 PK/PD mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C (viz bod 4.3).

U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Porucha funkce ledvin

U dospělých byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min), střední (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. 1,6 x. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s mírnou, střední a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0 x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4 x. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

U dětí ve věku 1 rok nebo starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²) nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

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 až 4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (zhruba představující maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 215 (22 až 535) a 32 (6 až 239) µg/l.

U pediatrických pacientů s akutním VTE vedlo podávání dávek rivaroxabanu upravených na základě tělesné hmotnosti k podobné expozici, jaká byla zjištěna u dospělých pacientů s HŽT, kteří užívali dávku 20 mg jednou denně. Geometrický průměr koncentrací (90% interval) v době intervalu odebrání vzorků představoval zhruba hodnoty maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu. Tyto hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 13.

Tabulka 13: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) plazmatické koncentrace rivaroxabanu v ustáleném stavu (µg/l) podle dávkovacího režimu a věku

Časové intervaly									
jednou denně	n	12-< 18 let	n	6-< 12 let					
po 2,5-4 h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)					
po 20-24 h	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)					
dvakrát denně	n	6-< 12 let	n	2 roky-< 6 let		n	0,5 roku-< 2 roky		
po 2,5-4 h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)		2	n.c.		
po 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)		3	10,7 (n.c.-n.c.)		
tříkrát denně	n	2 roky-< 6 let	n	narození-< 2 roky		n	0,5 roku-< 2 roky	n	Narození-< 0,5 roku
po 0,5-3 h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)		13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
po 7-8 h	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)		12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = nevypočteno (not calculated)

Hodnoty pod dolním limitem kvantifikace (lower limit of quantification, LLOQ) byly pro účely výpočtu statistických údajů nahrazeny 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podání různě velkých dávek (5-30 mg 2 x 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 Emax. 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 v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

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 ztráta, 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.

Rivaroxaban byl hodnocen u juvenilních potkanů v léčbě trvající až 3 měsíce, zahájené 4. den po narození. Během tohoto hodnocení byl nezávisle na dávce pozorován nárůst výskytu periinsulárních krvácení. U specifických cílových orgánů nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Natrium-lauryl-sulfát

Laktóza

Poloxamer

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroscarmelosy

Magnesium-stearát (E 470b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Potahová vrstva

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

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 velikost balení

Al-PVC/PE/PVdC blistry v krabičkách obsahujících 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 98 nebo 100 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 42 x 1, 56 x 1, 98 x 1 nebo 100 x 1 potahovaná tableta.

HDPE lahvičky s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 56, 100 nebo 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rozdrcení tablet

Tablety rivaroxabanu lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Sondy je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání rozdrcené 15mg nebo 20mg tablety rivaroxabanu je nutné po dávce okamžitě aplikovat enterální výživu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/164/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 11. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024