

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rivaroxabanum.

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 27,9 mg monohydrátu laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle červené, kulaté tablety označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „10“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilní tromboembolie (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Délka léčby závisí na individuálním riziku žilní tromboembolie u pacienta, které je dáno typem operace.

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

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

Xarelto lze užívat nezávisle na jídle.

Ledvinová nedostatečnost

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min) nebo střední renální nedostatečností (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) (viz bod 5.2).

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

Jaterní nedostatečnost

Xarelto je kontraindikováno u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz body 4.3 a 5.2). U cirhotických pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) je Xarelto možné užívat s opatrností, jestliže porucha funkce jater není spojena s koagulopatií (viz body 4.4 a 5.2).

Úprava dávky není nutná u pacientů s jinými jaterními chorobami.

Starší populace

Dávky bez úprav.

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav.

Pohlaví

Dávky bez úprav.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto u dětí ve věku do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto dětem nebo do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Klinicky významné aktivní krvácení

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky krvácivé komplikace. Sledování lze zajistit pravidelným klinickým vyšetřováním pacientů, pečlivým sledováním stavu drenáže operační rány a pravidelným měřením hemoglobinu.

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

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Xarelto je proto u pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Xarelto používejte opatrně u pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5).

Jaterní nedostatečnost

U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Přípravek Xarelto je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Xarelto je možné s opatrností užívat u pacientů s cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B), jestliže není spojena s koagulopatií (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV

(například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Předpokládá se, že flukonazol má menší vliv na expozici rivaroxabanu a může být současně s opatrností podáván.

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), kyselina acetylsalicylová, inhibitory agregace trombocytů nebo jiná antitrombotika. U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

Rivaroxaban, podobně jako jiná antitrombotika, je nutno používat opatrně u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané poruchy krvácení
- nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- aktivní gastrointestinální vředové onemocnění
- nedávné vředy v zažívacím traktu
- cévní retinopatie
- nedávné nitrolební nebo mozkové krvácení
- intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality
- nedávná operace mozku, páteře nebo oftalmologický zákrok.

Operace fraktury krčku kosti stehenní

Rivaroxaban nebyl hodnocen z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby v klinických studiích u pacientů absolvujících operace pro frakturu krčku kosti stehenní. Proto se rivaroxaban u těchto pacientů nedoporučuje podávat.

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je u pacienta provedena 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 nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud zjistíte 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 toto ošetření provést v rámci tromboprotekce.

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

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

Interakce s induktory CYP3A4

Současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka) může vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Při současném užívání se silnými induktory CYP3A4 je třeba zachovávat opatrnost (viz bod 4.5).

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp.

1,6 násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.4). Předpokládá se, že flukonazol má menší vliv na expozici rivaroxabanu a může být současně s opatrností podáván.

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 2x denně), který zřejmě silně inhibuje CYP3A4 a středně P-gp, způsobuje 1,5 násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4 násobný nárůst C_{max} . Tento nárůst není považován za klinicky relevantní.

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

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 bod 4.4).

NSAID / inhibitory srážení trombocytů

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

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

Clopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce, 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).

Induktory CYP3A4

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

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

Jiné současně podávané léky

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

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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).

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání rivaroxabanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je přípravek Xarelto kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

O použití přípravku u kojících žen nejsou žádné údaje. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je rivaroxaban vylučován do mléka. Podávání přípravku Xarelto je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jako časté (viz bod 4.8) byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa a závrať. Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu v dávce 10 mg byla hodnocena ve čtyřech studiích fáze III (RECORD 1-4), kterých se účastnilo 6097 pacientů dostávajících rivaroxaban a absolvujících velkou ortopedickou operaci dolních končetin (totální náhrada kyčelního kloubu nebo totální náhrada kolenního kloubu). Pacienti přípravek užívali až 39 dní.

Celkem asi 14 % léčených pacientů mělo nežádoucí reakce. Krvácení se objevilo u přibližně 3,3 % pacientů, anémie u 1 % pacientů. Dále se často objevovala nevolnost, zvýšená hladina GGT a nárůst hladiny transamináz. Nežádoucí účinky je třeba hodnotit v rámci podmínek dané operace.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků hlášených pro přípravek Xarelto ve studiích fáze III u pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčle nebo kolene jsou shrnuty v tabulce 1 pod třídami orgánových systémů (dle MedDRA) a dle četnosti.

Četnosti jsou definovány takto:

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se projevily nebo zhoršily během léčby

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo*
Poruchy krve a lymfatického systému			
	anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů), trombocytémie (včetně zvýšeného počtu trombocytů)		
Poruchy imunitního systému			
		alergická dermatitida	hypersensitivita

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo*
Poruchy nervového systému			
	závratě, bolest hlavy	synkopa (včetně ztráty vědomí)	
Srdeční poruchy			
	tachykardie		
Cévní poruchy			
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z operační rány).	hematomy (včetně vzácných případů svalového krvácení), krvácení v gastrointestinálním traktu (včetně krvácení dásní, rektálního krvácení a hematemezy), krvácení z urogenitálního traktu, hypotenze (včetně poklesu krevního tlaku spojeného se zákrokem), krvácení z nosu		krvácení do kritického orgánu (např. mozku), krvácení do nadledvinek, krvácení do spojivek, hemoptýza, vytvoření pseudoaneuryzmatu po perkutánním zákroku**
Gastrointestinální poruchy			
nauzea	zácpa, průjem, břišní a gastrointestinální bolesti (včetně bolestí v nadbřišku a žaludečních obtížích), dyspepsie (včetně obtížích v nadbřišku), pocit sucha v ústech, zvracení		
Poruchy jater a žlučových cest			
		abnormity jaterní funkce	žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
	pruritus (včetně vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, kontuze	kopřivka (včetně vzácných případů generalizované kopřivky)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	bolest v končetinách		sekundární kompartment syndrom po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest			
	poškození ledvin (včetně zvýšení hladin krevního kreatininu a krevní močoviny)		renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
horečka, periferní edém	lokalizovaný edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti)	obecně nedobrá pocit (včetně nevolnosti)	

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo*
Vyšetření			
zvýšená hladina GGT, nárůst transamináz (vč. nárůstu ALT a AST)	zvýšená hladina lipázy, amylázy, krevního bilirubinu, LDH a alkalické fosfatázy	zvýšení konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez něj)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
	sekrece z ran		

*) Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány v rámci čtyř studií fáze III, prováděných s pacienty, kteří podstoupili velký chirurgický zákrok dolní končetiny, byly však zaznamenány v jiných klinických studiích nebo v rámci sledování po uvedení na trh, takže nebylo možné odhadnout četnost.

***) Tyto nežádoucí účinky se objevily v klinických studiích v jiných indikacích než je prevence VTE u pacientů podstupujících rozsáhlé chirurgické výkony.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou dalšími přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodu 4.4).

Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech se mohou v důsledku anémie vyskytnout příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris. Navíc se mohou objevit známé sekundární komplikace krvácení, jako je například kompartment syndrom nebo renální selhání. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

4.9 Předávkování

Předávkování po podání rivaroxabanu může vést k hemoragickým komplikacím vzhledem k farmakodynamickým vlastnostem přípravku.

Specifické antidotum blokuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu není k dispozici.

Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

Pokud dojde ke krvácení, lze jej mj. řešit:

- odložením podání další dávky rivaroxabanu nebo ukončením této léčby, dle potřeby. Rivaroxaban má střední terminální biologický poločas mezi 7 až 11 hodinami (viz bod 5.2).
- zvážením vhodné symptomatické léčby, například mechanickou kompresí, chirurgickým zákrokem, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, transfúzí krve nebo komponent.

Pokud život ohrožující krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání rekombinantního faktoru VIIa. V současnosti však nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u osob užívajících rivaroxaban. Doporučení je podloženo omezenými neklinickými údaji.

Opakované podání a titraci rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit v závislosti na zlepšování krvácení.

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (jako jsou desmopressin, aprotinin, kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová). Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AX06

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější 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 během několika sekund, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů absolvujících velkou ortopedickou operaci se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2 – 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 13 až 25 s (výchozí hodnoty před operací byly 12 až 15 s).

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. Anti-faktor Xa aktivita je rivaroxabanem také ovlivněna; k dispozici však není žádný kalibrační standard.

Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 2) rivaroxaban významně snížil výskyt všech VTE (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická DVT, nefatální PE a smrt) a závažných typů VTE (proximální DVT, nefatální PE a smrt vinou VTE), a také předem stanovené primární a hlavní sekundární výstupy v oblasti účinnosti. Kromě toho byl ve všech třech studiích výskyt symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí vinou VTE) u rivaroxabanem léčených pacientů oproti enoxaparinu nižší.

Hlavní bezpečnostní výstup, rozsáhlé krvácení, vykazoval srovnatelnou četnost u pacientů léčených rivaroxabanem (10 mg) i enoxaparinem (40 mg).

Tabulka 2: Účinnost a bezpečnost – výsledky z klinických studií fáze III

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

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto u venózního tromboembolismu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto v prevenci tromboembolických příhod u všech podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu je vysoká (80 - 100 %) u dávky 10 mg. Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 2 – 4 hodiny po užití tablety. Rivaroxaban lze v dávce 10 mg užívat při jídle nebo bez něj. Užívání při jídle neovlivňuje při 10 mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu. Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou v rozmezí od 30 % do 40 % - kromě dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

Distribuce

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

Metabolismus a eliminace

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

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

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou přípravku v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem ke systémové clearance asi 10 l/h klasifikovat jako lék s nízkou clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas asi 4,5 hodiny. Po perorálním podání dávky 10 mg je eliminace omežována mírou absorpce a střední terminální poločas je 7 až 11 hodin.

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

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

Různé váhové kategorie

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

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu), a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou pacientů se srovnatelným zdravotním stavem. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou ledvinovou nedostatečností. O účinku u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje. Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se střední jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se střední jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější, a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Přípravek Xarelto je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. U cirhotických pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) je Xarelto možné užívat s opatrností, jestliže porucha funkce jater není spojena s koagulopatií (viz body 4.3 a 4.4).

Ledvinová nedostatečnost

Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min) ledvinovou nedostatečností byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6 x. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0 x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4 x. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podání různě velkých dávek (5 – 30 mg 2x 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). Po podání dávky 10 mg 1x denně bylo dosaženo rovnovážného stavu s C_{max} přibližně 125 µg/l. Vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu E_{max} . U PT byly údaje lépe vyjádřeny pomocí lineárního ohraničeného modelu. Hodnoty PT se významně lišily v závislosti na použitých reagentech. Při použití Neoplastinu byl

výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledek analýz PK/PD ve studii fáze II byl v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny operací, následkem toho byl zjištěn rozdíl v počátečních hodnotách a v hodnotách zaznamenaných den po operaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity, fototoxicity a genotoxicity po jednorázovém podání 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 a samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. hemoragickými komplikacemi). V klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryonální a fetální toxicita (post-implantační pokles, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt malformací a také placentárních změn. V prenatalních a postnatalních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

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

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry z fólie Al/PP nebo PVC/PVDC/Al, v krabičkách po 5, 10 nebo 30 tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu v krabičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/472/001-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

prosinec 2011

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg rivaroxabanum.

Pomocné látky:

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje 25,4 mg monohydrátu 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 6 mm, poloměru zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (PE) po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace

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

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

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

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

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

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

Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4). Krátkodobá léčba (3 měsíce) by měla být indikována na základě přechodných rizikových faktorů (např. operace prodělaná v nedávné době, úraz, imobilizace), a dlouhodobá léčba by měla být indikována na základě trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické HŽT. Zkušenosti s přípravkem Xarelto v této indikaci po dobu delší než 12 měsíců jsou omezené.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 15 mg tablety najednou. Pacient by měl pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce (22. den a dále), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

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

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

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

Během přechodu z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulační přípravek by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Xarelto může přispět ke zvýšení INR.

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

Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto

U pacientů, kteří užívají parenterální antikoagulační přípravek, by měla být léčba přípravkem Xarelto zahájena 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární heparin) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulační přípravky

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min) (viz bod 5.2).

U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností platí následující doporučení pro dávkování:

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2),

- pro léčbu hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté je na základě farmakokinetického modelování doporučena dávka 15 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2).

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

Jaterní nedostatečnost

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Klinicky významné aktivní krvácení

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou s funkční třídou 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 je doporučováno klinické sledování v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby.

Riziko krvácení

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

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.

Ledvinová nedostatečnost

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

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, inhibitory agregace trombocytů nebo jiná antitrombotika. U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

Rivaroxaban, podobně jako jiná antitrombotika, je nutno používat opatrně u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané poruchy krvácení
- léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze
- aktivní gastrointestinální vředové onemocnění
- nedávné vředy v zažívacím traktu
- cévní retinopatie
- nedávné nitrolební nebo mozkové krvácení
- intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality
- nedávná operace mozku, páteře nebo oftalmologický zákrok
- bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

Pacienti s chlopenními náhradami

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

Pacienti s akutní plicní embolií

Přípravek Xarelto není doporučen v léčbě akutní plicní embolie.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

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

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

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp.

1,6 násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.4).

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

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

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

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

Antikoagulační přípravky

Po kombinovaném podávání enoxaparínu (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 bod 4.4).

NSAID / inhibitory srážení trombocytů

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

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

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

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

Warfarin

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

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během fáze konverze, mohou být použity anti Xa aktivita, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly ovlivněny warfarinem. Čtvrtý den po poslední

dávce warfarinu odráží všechny testy (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) pouze účinek rivaroxabanu.

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Silné induktory CYP3A4 je třeba současně podávat s opatrností.

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jako časté (viz bod 4.8) byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa a závrať. Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena v osmi studiích fáze III u 16 041 pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Maximální denní dávka	Maximální délka léčby
----------	-----------------	-----------------------	-----------------------

Indikace	Počet pacientů*	Maximální denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	2 194	Den 1 - 21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

Celkem asi u 73% pacientů exponovaných minimálně jedné dávce rivaroxabanu byl hlášen výskyt nežádoucích příhod. Asi u 24% pacientů se vyskytly nežádoucí příhody, které byly považovány za související s léčbou podle posouzení zkoušejícími. U pacientů léčených přípravkem Xarelto v dávce 10 mg podstupujících chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu se krvácivé příhody vyskytly asi u 6,8% pacientů a anémie se objevila asi u 5,9% pacientů. U pacientů léčených přípravkem Xarelto buď v dávce 15 mg dvakrát denně s následným podáváním 20 mg jednou denně pro léčbu hluboké žilní trombózy nebo dávkou 20 mg jednou denně pro prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie se krvácivé příhody vyskytly asi u 22,7% pacientů a anémie se objevila asi u 1,8% pacientů. U pacientů léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace bylo krvácení jakéhokoli typu a závažnosti hlášeno s frekvencí 28 na 100 paciento-roků a anémie s frekvencí 2,5 na 100 paciento-roků.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

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

Četnosti jsou definovány takto:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 2: Nežádoucí účinky při všech typech léčby hlášené u pacientů ve studiích fáze III (prevence žilního tromboembolismu (TEN) u dospělých pacientů podstupujících elektivní chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, léčbu hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy oka			
Oční krvácení (včetně konjunktiválního krvácení)			
Srdeční poruchy			
Tachykardie			
Cévní poruchy			
Hypotenze, hematom			Pseudoaneuryzma po perkutánním zákroku*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	Hemoptýza		
Gastrointestinální poruchy			
Krávčení z gastrointestinálního traktu (včetně gingiválního a rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest			
	Abnormity jaterní funkce	Žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza	Kopřivka, kožní a podkožní krvácení		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů	Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest			
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B)	Poškození ledvin (včetně zvýšení hladin krevního kreatininu a krevní močoviny) ^A		Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti), lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření			
Zvýšená hladina transamináz	Zvýšená hladina bilirubinu, alkalické fosfatázy ^A , LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A , GMT ^A	Zvýšení konjugovaného bilirubinu (s nebo bez přidruženého zvýšení ALT)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Pooperační krvácení (včetně pooprační anémie a krvácení z rány), kontuze	Sekrece z ran ^A		

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu; B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy jako velmi časté u žen do 55 let

*) Tyto reakce se objevily v jiných klinických studiích než byly studie fáze III u pacientů, kteří podstoupili velký chirurgický zákrok na dolních končetinách, u pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie nebo u pacientů léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodu 4.4). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat 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 důsledku závažného krvácení byly hlášeny při léčbě přípravkem Xarelto známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování až dávkou 600 mg bez příznaků krvácení nebo jiných nežádoucích reakcí. V důsledku omezené absorpce se očekává efekt stropu bez žádného dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších. Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek rivaroxabanu není k dispozici.

Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, mělo by být podání další dávky rivaroxabanu odloženo nebo by měla být léčba ukončena, dle potřeby. Rivaroxaban má biologický poločas

asi 5 až 13 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby by mohla být použita vhodná symptomatická léčba, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto přípravků u osob užívajících rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení.

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban neexistují žádné zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová). Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopressin, aprotinin) u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AX06

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je při testu jako assay použit Neoplastin. Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno stanovit v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2 – 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 16 až 33 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnižší hodnoty se v 5/95 percentilu pohybovaly od 14 do 25 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8 - 16 hodin po požití) a od 13 do 21 s pro dávku 20 mg jednou denně (18 - 30 hodin po požití). U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 1 - 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a od 10 do 50 s u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16 - 36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Anti-faktor Xa aktivita je rivaroxabanem také ovlivněna; k dispozici však není žádný kalibrační standard. Během léčby rivaroxabanem v běžné klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace, avšak pokud je to klinicky indikováno, může být hemostatický stav hodnocen pomocí výše uvedeného testování.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

V pivotní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14 264 pacientů přiřazeno buď do léčby přípravkem Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců.

34,9% pacientů bylo léčeno kyselinou acetylsalicylovou a 11,4% bylo léčeno pomocí antiarytmik třídy III, včetně amiodaronu.

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

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55% doby (median 58% ; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech ($P = 0,74$ pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,74 (95% CI, 0,49 -1,12). Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 4).

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF

Populace studie	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Léčba, dávkování	Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Poměr rizik HR (95% CI) p-hodnota, test pro superioritu
Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS	269 (2,12%)	306 (2,42%)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51%)	609 (4,81%)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu	659 (5,24%)	709 (5,65%)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Cévní mozková příhoda	253 (1,99%)	281 (2,22%)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systémová embolizace nepostihující CNS	20 (0,16%)	27 (0,21%)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02%)	142 (1,11%)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabulka 4: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF

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

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

* Nominálně významné

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

Klinický program přípravku Xarelto byl navržen tak, aby prokázal účinnost přípravku Xarelto v úvodní a pokračující léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Více než 4 600 pacientů bylo hodnoceno ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT a Einstein Extension). Celková kombinovaná délka léčby v obou studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

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

Srovnávaný léčebný režim zahrnoval enoxaparin podávaný minimálně 5 dnů v kombinaci s antagonisty vitamínu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

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

Obě studie fáze III využívaly stejné předem definované primární a sekundární parametry účinnosti. Primární parametr účinnosti byl symptomatický recidivující žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombozy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombozy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

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

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 6) 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.

Jak ve studii Einstein DVT tak Einstein Extension byli pacienti se středně závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) léčeni stejnou dávkou jako pacienti s clearance kreatininu nad 50 ml/min (tj. 15 mg dvakrát denně první tři týdny a 20 mg jednou denně od 22. dne dále).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombozou	
Dávkování a délka léčby	Xarelto ^a 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 731	Enoxaparin/VKA ^b 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 718
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1%)	0

Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů s následným podáváním antagonisty vitamínu K

* $p < 0,0001$ (non-inferiorita), poměr rizik: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

Populace studie	pokračování léčby u 1 197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
Dávkování a doba léčby	Xarelto ^a 6 nebo 12 měsíců N = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N = 594
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symptomatická recidivující plicní embolie	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto u venózního tromboembolismu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto v prevenci tromboembolických příhod u všech podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 2 - 4 hodiny po užití tablety. Absorpce po perorálním podání je téměř kompletní a perorální biologická dostupnost je vysoká (80 - 100%) pro dávku 10 mg bez ohledu na příjem potravy. Užívání při jídle neovlivňuje při 10 mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu.

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

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

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

Distribuce

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

Metabolismus a eliminace

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

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

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou přípravku v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem ke systémové clearance asi 10 l/h klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas asi 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace limitována stupněm absorpce. Eliminace rivaroxabanu z plazmy probíhá s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladých a 11 – 13 hodin u starších osob.

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

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

Různé váhové kategorie

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

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu), a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. U pacientů trpících středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) průměrná AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. Tito pacienti měli současně sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně závažnou ledvinovou nedostatečností. O farmakokinetice u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější, a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Přípravek Xarelto je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů se funkční třídou Child Pugh B a C (viz bod 4.3).

Ledvinová nedostatečnost

Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min) ledvinovou nedostatečností byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6 x.

Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0 x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4 x. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

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

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/472/011-016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

prosinec 2011

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rivaroxabanum.

Pomocné látky:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolizace (PE) po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace

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

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

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

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

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

	Dávkování	Maximální denní dávka
1. až 21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg

22. den a dále	20 mg jednou denně	20 mg
----------------	--------------------	-------

Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4). Krátkodobá léčba (3 měsíce) by měla být indikována na základě přechodných rizikových faktorů (např. operace prodělaná v nedávné době, úraz, imobilizace) a dlouhodobá léčba by měla být indikována na základě trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické HŽT. Zkušenosti s přípravkem Xarelto v této indikaci po dobu delší než 12 měsíců jsou omezené.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v dávce 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 15 mg tablety najednou. Pacient by měl pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce (22. den a dále), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

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

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

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

Během přechodu z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulační přípravek by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Xarelto může přispět ke zvýšení INR.

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

Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto

U pacientů, kteří užívají parenterální antikoagulační přípravek, by měla být léčba přípravkem Xarelto zahájena 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární heparin) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulační přípravky

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min) (viz bod 5.2).

U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností platí následující doporučení pro dávkování:

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2),
- pro léčbu hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté je na základě farmakokinetického modelování doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2).

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

Jaterní nedostatečnost

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Klinicky významné aktivní krvácení

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou s funkční třídou 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 je doporučováno klinické sledování v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby.

Riziko krvácení

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

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.

Ledvinová nedostatečnost

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

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, inhibitory agregace trombocytů nebo jiná antitrombotika. U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Jiné rizikové faktory krvácení

Rivaroxaban, podobně jako jiná antitrombotika, je nutno používat opatrně u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané poruchy krvácení
- léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze
- aktivní gastrointestinální vředové onemocnění
- nedávné vředy v zažívacím traktu
- cévní retinopatie
- nedávné nitrolební nebo mozkové krvácení
- intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality
- nedávná operace mozku, páteře nebo oftalmologický zákrok
- bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

Pacienti s chlopenními náhradami

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

Pacienti s akutní plicní embolií

Přípravek Xarelto není doporučen v léčbě akutní plicní embolie.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

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

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

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

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

Antikoagulační přípravky

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

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

NSAID / inhibitory srážení trombocytů

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

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

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

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

Warfarin

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

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Silné induktory CYP3A4 je třeba současně podávat s opatrností.

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jako časté (viz bod 4.8) byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa a závrať. Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena v osmi studiích fáze III u 16 041 pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu (viz tabulka 1).

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

Indikace	Počet pacientů*	Maximální denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících	6 097	10 mg	39 dnů

Indikace	Počet pacientů*	Maximální denní dávka	Maximální délka léčby
elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu			
Léčba hluboké žilní trombózy a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	2 194	Den 1 - 21: 30 mg Den 22 a dále: 20 mg	21 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

Celkem asi u 73% pacientů exponovaných minimálně jedné dávce rivaroxabanu byl hlášen výskyt nežádoucích příhod. Asi u 24% pacientů se vyskytly nežádoucí příhody, které byly považovány za související s léčbou podle posouzení zkoušejícími. U pacientů léčených přípravkem Xarelto v dávce 10 mg podstupujících chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu se krvácivé příhody vyskytly asi u 6,8% pacientů a anémie se objevila asi u 5,9% pacientů. U pacientů léčených přípravkem Xarelto buď v dávce 15 mg dvakrát denně s následným podáváním 20 mg jednou denně pro léčbu hluboké žilní trombózy nebo dávkou 20 mg jednou denně pro prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie se krvácivé příhody vyskytly asi u 22,7% pacientů a anémie se objevila asi u 1,8% pacientů. U pacientů léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace bylo krvácení jakéhokoli typu a závažnosti hlášeno s frekvencí 28 na 100 paciento-roků a anémie s frekvencí 2,5 na 100 paciento-roků.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

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

Četnosti jsou definovány takto:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 2: Nežádoucí účinky při všech typech léčby hlášené u pacientů ve studiích fáze III (prevence žilního tromboembolismu (TEN) u dospělých pacientů podstupujících elektivní chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, léčbu hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolizace a prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy oka			
Oční krvácení (včetně konjunktiválního krvácení)			
Srdeční poruchy			
Tachykardie			
Cévní poruchy			
Hypotenze, hematom			Pseudoaneuryzma po perkutánním zákroku*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	Hemoptýza		
Gastrointestinální poruchy			
Krávčení z gastrointestinálního traktu (včetně gingiválního a rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest			
	Abnormity jaterní funkce	Žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza	Kopřivka, kožní a podkožní krvácení		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů	Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest			
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B)	Poškození ledvin (včetně zvýšení hladin krevního kreatininu a krevní močoviny) ^A		Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi

Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti), lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření			
Zvýšená hladina transamináz	Zvýšená hladina bilirubinu, alkalické fosfatázy ^A , LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A , GMT ^A	Zvýšení konjugovaného bilirubinu (s nebo bez přidruženého zvýšení ALT)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze	Sekrece z ran ^A		

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu; B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy jako velmi časté u žen do 55 let

*) Tyto reakce se objevily v jiných klinických studiích než byly studie fáze III u pacientů, kteří podstoupili velký chirurgický zákrok na dolních končetinách, u pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie nebo u pacientů léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodu 4.4). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat 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 důsledku závažného krvácení byly hlášeny při léčbě přípravkem Xarelto známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování až dávkou 600 mg bez příznaků krvácení nebo jiných nežádoucích reakcí. V důsledku omezené absorpce se očekává efekt stropu bez žádného dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších. Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek rivaroxabanu není k dispozici.

Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, mělo by být podání další dávky rivaroxabanu odloženo nebo by měla být léčba ukončena, dle potřeby. Rivaroxaban má biologický poločas asi 5 až 13 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby by mohla být použita vhodná symptomatická léčba, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevními deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto přípravků u osob užívajících rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení.

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban neexistují žádné zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová). Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopressin, aprotinin) u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AX06

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější 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, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je při testu jako assay použit Neoplastin. Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno stanovit v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2 – 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 16 až 33 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnižší hodnoty se v 5/95 percentilu pohybovaly od 14 do 25 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8 -16 hodin po požití) a od 13 do 21 s pro dávku 20 mg jednou denně (18 - 30 hodin po požití). U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 1 - 4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a od 10 do 50 s u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16 - 36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Anti-faktor Xa aktivita je rivaroxabanem také ovlivněna; k dispozici však není žádný kalibrační standard. Během léčby rivaroxabanem v běžné klinické praxi není třeba monitorovat parametry

koagulace, avšak pokud je to klinicky indikováno, může být hemostatický stav hodnocen pomocí výše uvedeného testování.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

V pivotalní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14 264 pacientů přiřazeno buď do léčby přípravkem Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců.

34,9% pacientů bylo léčeno kyselinou acetylsalicylovou a 11,4% bylo léčeno pomocí antiarytmik třídy III, včetně amiodaronu.

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

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55% doby (median 58% ; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech ($P = 0,74$ pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,74 (95% CI, 0,49 -1,12). Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 4).

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF

Populace studie	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Léčba, dávkování	Xarelto 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Výskyt příhod (100 paciento-roků)	Poměr rizik HR (95% CI) p-hodnota, test pro superioritu
Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS	269 (2,12%)	306 (2,42%)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51%)	609 (4,81%)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu	659 (5,24%)	709 (5,65%)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Cévní mozková příhoda	253 (1,99%)	281 (2,22%)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systémová embolizace nepostihující CNS	20 (0,16%)	27 (0,21%)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02%)	142 (1,11%)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabulka 4: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF

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

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

* Nominálně významné

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

Klinický program přípravku Xarelto byl navržen tak, aby prokázal účinnost přípravku Xarelto v úvodní a pokračující léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Více než 4 600 pacientů bylo hodnoceno ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích fáze III (Einstein DVT a Einstein Extension). Celková kombinovaná délka léčby v obou studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo hodnoceno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolií, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

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

Srovnávaný léčebný režim zahrnoval enoxaparin podávaný minimálně 5 dnů v kombinaci s antagonisty vitamínu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR ($\geq 2,0$). Léčba pokračovala antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena pro udržení hodnot PT/INR v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

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

Obě studie fáze III využívaly stejné předem definované primární a sekundární parametry účinnosti. Primární parametr účinnosti byl symptomatický recidivující žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombozy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombozy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 6) 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.

Jak ve studii Einstein DVT tak Einstein Extension byli pacienti se středně závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 49 ml/min) léčeni stejnou dávkou jako pacienti s clearance kreatininu nad 50 ml/min (tj. 15 mg dvakrát denně první tři týdny a 20 mg jednou denně od 22. dne dále).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombozou	
Dávkování a délka léčby	Xarelto ^a 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 731	Enoxaparin/VKA ^b 3, 6 nebo 12 měsíců N = 1 718
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismu*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatická recidivující plicní embolizace	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1%)	0

Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8%)	20 (1,2%)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně
- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů s následným podáváním antagonisty vitamínu K
- * $p < 0,0001$ (non-inferiorita), poměr rizik: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

Populace studie	Pokračování léčby u 1197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
Dávkování a doba léčby	Xarelto ^a 6 nebo 12 měsíců N = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N = 594
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symptomatická recidivující plicní embolizace	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4%)	7 (1,2%)

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto u venózního tromboembolismu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xarelto v prevenci tromboembolických příhod u všech podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 2 - 4 hodiny po užití tablety. Absorpce po perorálním podání je téměř kompletní a perorální biologická dostupnost je vysoká (80 - 100%) pro dávku 10 mg bez ohledu na příjem potravy. Užívání při jídle neovlivňuje při 10 mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu.

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

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

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

Distribuce

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

Metabolismus a eliminace

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

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

Nezměněný rivaroxaban je nejvýznamnější formou přípravku v lidské plazmě; v krevním oběhu nejsou žádné významné nebo aktivní metabolity. Rivaroxaban lze vzhledem ke systémové clearance asi 10 l/h klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas asi 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace limitována stupněm absorpce. Eliminace rivaroxabanu z plazmy probíhá s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladých a 11 – 13 hodin u starších osob.

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

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

Různé váhové kategorie

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

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu), a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. U pacientů trpících středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) průměrná AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. Tito pacienti měli současně sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně závažnou ledvinovou nedostatečností. O farmakokinetice u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější, a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Přípravek Xarelto je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů se funkční třídou Child Pugh B a C (viz bod 4.3).

Ledvinová nedostatečnost

Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min) ledvinovou nedostatečností byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6 x.

Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0 x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 a 2,4 x. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

V prenatalních a postnatalních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

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

Potah tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry z fólie Al/PP, v krabičkách po 14, 28 nebo 98 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v krabičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/472/017-021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

prosinec 2011

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