

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mibrex 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy odpovídající 217 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílý až téměř bílý prášek naplněný v tobolce velikosti „0“ (o délce přibližně 22 mm) s tmavě hnědou neprůhlednou čepičkou a tělem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (ŽTE) a prevence recidivy ŽTE u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých

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

V léčbě přípravkem Mibrex by se mělo pokračovat dlouhodobě za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převažuje nad rizikem krvácení (viz bod 4.4).

Při vynechání dávky by měl pacient užít Mibrex okamžitě a následující den pokračovat v doporučeném užívání jednou denně. Dávka by během téhož dne neměla být zdvojnásobena ve snaze nahradit vynechanou dávku.

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

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a následně 20 mg jednou denně pro pokračující léčbu a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

U pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo PE vyvolanou závažnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo úrazem) je třeba zvážit krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce). Delší trvání léčby je třeba zvážit u pacientů s vyprovokovanou hlubokou žilní trombózou nebo PE, která nesouvisí se závažnými přechodnými rizikovými faktory, s nevyprovokovanou hlubokou žilní trombózou nebo PE nebo s recidivující hlubokou žilní trombózou nebo PE v anamnéze.

Pokud je indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE (po ukončení nejméně 6 měsíců trvající léčby hluboké žilní trombózy nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy HŽT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami, nebo u nichž došlo k recidivě HŽT nebo PE při prodloužené prevenci s přípravkem Mibrex 10 mg jednou denně, by měla být zvážena dávka Mibrex 20 mg jednou denně.

Délka léčby a výběr dávky by měly být individuálně přizpůsobeny po pečlivém posouzení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	Časové období	Plán dávkování	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE	1.–21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Od 22. dne	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE	Po ukončení nejméně 6měsíční léčby hluboké žilní trombózy nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby 15 mg dvakrát denně (1.–21. den), měl by pacient užít Mibrex okamžitě, aby byl zajištěn příjem 30 mg přípravku Mibrex denně. V tomto případě lze užít dvě 15mg tobolky najednou. Následující den by měl pacient pokračovat v pravidelném doporučeném užívání 15 mg dvakrát denně.

Při vynechání dávky během fáze léčby jednou denně, by měl pacient užít Mibrex okamžitě a následující den pokračovat v doporučeném užívání jednou denně. Dávka by během téhož dne neměla být zdvojnásobena ve snaze nahradit vynechanou dávku.

Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem Mibrex se má u dětí a dospívajících ve věku do 18 let zahájit až po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

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

- Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg:
doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.

- Tělesná hmotnost 50 kg a více:
doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující rivaroxaban ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Tělesná hmotnost dítěte má být sledována a dávka pravidelně přehodnocována. Tímto způsobem je možné zajistit udržení výše terapeutické dávky. Úprava dávky má být prováděna pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

U dětí a dospívajících má léčba trvat nejméně 3 měsíce. Je-li to klinicky nezbytné, lze léčbu prodloužit až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Po 3 měsících je třeba na individuální bázi vyhodnotit poměr přínos/riziko pokračování léčby a vzít přitom v úvahu riziko recidivující trombózy/riziko potenciálního krvácení.

Pokud se dávka vynechá má být vynechaná dávka užita co nejdříve po tomto zjištění, ale pouze v tentýž den. Pokud to není možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat následující plánovanou dávkou. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod z antagonistů vitamínu K (AVK) na Mibrex

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie:
Léčba s použitím antagonistů vitamínu K by měla být ukončena a léčba přípravkem Mibrex by měla být zahájena, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $\leq 3,0$.
- Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba ŽTE a prevence recidivy u pediatrických pacientů:
Léčba s použitím antagonistů vitamínu K by měla být ukončena a léčba přípravkem Mibrex by měla být zahájena, jakmile je INR $\leq 2,5$.

Při převádění pacientů z antagonistů vitamínu K na Mibrex budou hodnoty INR po podání přípravku Mibrex falešně zvýšené. INR není platný pro měření antikoagulační aktivity přípravku Mibrex, a proto by se neměl používat (viz bod 4.5).

Přechod z Mibrex na antagonisty vitamínu K (AVK)

Při přechodu z přípravku Mibrex na AVK existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během přechodu na alternativní antikoagulant je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci. Je třeba uvést, že Mibrex může přispívat ke zvýšené úrovni INR.

U pacientů, kteří přecházejí z Mibrex na AVK, by měl být AVK podáván současně, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Během prvních dvou dnů přechodu by mělo být použito standardní počáteční dávkování AVK, po kterém by mělo následovat dávkování AVK podle vyšetření INR. Pokud pacienti užívají jak Mibrex, tak AVK, neměl by být INR testován dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku Mibrex. Po vysazení přípravku Mibrex lze vyšetření INR spolehlivě provést nejméně 24 hodin po podání poslední dávky (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti:

Děti, které přecházejí z přípravku Mibrex na AVK, musí pokračovat v podávání přípravku Mibrex ještě 48 hodin po první dávce AVK. Po 2 dnech současného podávání je třeba před další plánovanou dávkou přípravku Mibrex zjistit hodnotu INR. V současném podávání přípravku Mibrex a AVK se doporučuje pokračovat, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Po vysazení přípravku Mibrex lze INR spolehlivě vyhodnotit 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

Přechod z parenterálních antikoagulancií na Mibrex

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří v současné době dostávají parenterální antikoagulancia, vysaďte parenterální antikoagulancia a začněte podávat Mibrex 0 až 2 hodiny před tím, než mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů), nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

Přechod z Mibrex na parenterální antikoagulancia

Vysaďte Mibrex a první dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy by měla být podána další dávka Mibrex.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Dospělí

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) naznačují, že plazmatické koncentrace rivaroxabanu jsou významně zvýšené. Proto je třeba Mibrex u těchto pacientů používat opatrně. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin platí následující doporučené dávkování:

- K prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- K léčbě hluboké žilní trombózy, léčbě PE a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a PE: pacienti by měli být léčeni 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Pokud je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud riziko krvácení vyhodnocené u pacienta převažuje nad rizikem recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Doporučení pro užívání dávky 15 mg vychází z farmakokinetického modelování a nebylo v těchto klinických podmínkách zkoumáno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutná žádná úprava dávky oproti doporučené dávce.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

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

Porucha funkce jater

Mibrex je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child-Pugh klasifikace (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Starší pacienti

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

U dospělých se dávka neupravuje (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů se dávka určuje na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti podstupující kardioverzi

U pacientů, kteří mohou vyžadovat kardioverzi, je možné začít podávat Mibrex nebo pokračovat v podávání tohoto přípravku. Při kardioverzi na základě transezofageálního echokardiogramu (TEE) u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni antikoagulancii, by měla být léčba přípravkem Mibrex zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna adekvátní antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). U všech pacientů by mělo být před kardioverzí potvrzeno, že pacient užil Mibrex tak, jak je předepsáno. Při rozhodování o zahájení a délce léčby by měla být zohledněna stanovená doporučení pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

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

Jsou omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg Mibrex jednou denně (nebo 10 mg Mibrex jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30–49 ml/min]) jako doplňku k inhibitoru P2Y12 po dobu maximálně 12 měsíců u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří vyžadují perorální antikoagulaci a podstupují PCI se zavedením stentu (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u dětí ve věku 0 až < 18 let nebyla v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se přípravek nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let v jiných indikacích, než je léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE.

Způsob podání

Dospělí

Mibrex je určen k perorálnímu podání.
Tobolky se užívají s jídlem (viz bod 5.2).

Vysypání obsahu tobolek

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, lze obsah tobolky Mibrex bezprostředně před použitím smíchat s vodou nebo jablečným pyré a podat perorálně. Vysypaný obsah tvrdé tobolky Mibrex 15 mg nebo 20 mg by se měl podávat bezprostředně před jídlem.
Rozmíchaný obsah tobolky Mibrex může být podán také žaludeční sondou (viz body 5.2 a 6.6).

Děti a dospívající s tělesnou hmotností více než 50 kg

Mibrex je určen k perorálnímu podání.
Pacienty je třeba poučit, aby tobolku spolkli vcelku a zapili ji tekutinou. Má se rovněž užívat s jídlem (viz bod 5.2). Tobolky se mají užívat v intervalu přibližně 24 hodin.

V případě, že pacient dávku okamžitě vyplivne nebo zvrací do 30 minut po jejím podání, je třeba podat novou dávku. Pokud však pacient zvrací později než 30 minut po podání dávky, nemá být nová dávka podána a další dávku má pacient užít, jak bylo předepsáno.

Obsah tobolky se nesmí vysypat ve snaze podat jen část dávky obsažené v tobolce.

Vysypání obsahu tobolek

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, mají být použity přípravky obsahující rivaroxaban ve formě granulí pro perorální suspenzi.
Je-li předepsána dávka 20 mg rivaroxabanu a perorální suspenze není okamžitě k dispozici, je možné podat uvedenou dávku vysypáním obsahu 20mg tobolky a jeho smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Vysypaný obsah tobolky přípravku Mibrex lze podávat nazogastrickou nebo gastrickou vyživovací sondou (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stavy považované za významné riziko závažného krvácení. Může se jednat o současnou nebo nedávnou gastrointestinální ulceraci, přítomnost zhoubných novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo předpokládané jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneuryzmata nebo velké intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality.

Současná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), deriváty heparinu (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban atd.) s výjimkou specifických okolností změny antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo pokud je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nezbytných k udržení otevřeného centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child-Pugh klasifikace (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po celou dobu léčby se doporučuje klinické sledování v souladu s antikoagulační praxí.

Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií je třeba pacienty užívající Mibrex pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky krvácení. Doporučuje se používat s opatrností u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. Dojde-li k závažnému krvácení, je třeba Mibrex vysadit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou AVK častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální, genito-urinální, včetně abnormálního vaginálního nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě odpovídajícího klinického sledování by tedy pro odhalení okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení mohlo mít význam laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, pokud se to považuje za vhodné.

U několika podskupin pacientů uvedených níže je zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti musí být po zahájení léčby pečlivě sledováni, aby bylo možné zjistit případné příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hemoglobinu nebo krevního tlaku by mělo být zjištěno místo krvácení.

Ačkoli léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodnutích, např. při předávkování a urgentním chirurgickém zákroku (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

U dětí s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci CNS, existují jen omezené údaje (viz bod 5.1). Před zahájením léčby rivaroxabanem a v jejím průběhu je třeba pečlivě vyhodnotit riziko krvácení.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6krát), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Mibrex se musí používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2). Mibrex by měl být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5). Mibrex se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²), protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Mibrex se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvýšit plazmatické koncentrace rivaroxabanu na klinicky významnou úroveň (v průměru 2,6krát), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. U dětí, které podstupují současnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp, nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti léčeni současně léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID), kyselina acetylsalicylová a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz bod 4.5).

Další rizikové faktory krvácení

Stejně jako u jiných antitrombotik se rivaroxaban nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako jsou:

- vrozené nebo získané poruchy krvácivosti
- nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé onemocnění střev, oesofagitida, gastritida a refluxní choroba jícnu)
- vaskulární retinopatie
- bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze

Pacienti s rakovinou

U pacientů s maligním onemocněním může být současně vyšší riziko krvácení a trombózy. U pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je třeba zvážit individuální přínos antitrombotické léčby ve srovnání s rizikem krvácení v závislosti na lokalizaci nádoru, antineoplastické léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinárním traktu byly během léčby rivaroxabanem spojeny se zvýšeným rizikem krvácení.

U pacientů se zhoubnými novotvary s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by neměl být používán k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla zkoumána u pacientů s protetickými srdečními chlopněmi, proto nejsou k dispozici údaje, které by potvrdily, že rivaroxaban poskytuje adekvátní antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Mibrex se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) včetně rivaroxabanu se nedoporučují pacientům s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů,

kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I), by léčba s použitím DOAC mohla být ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K spojena se zvýšeným výskytem opakovaných trombotických příhod.

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

Jsou k dispozici klinické údaje z intervenční studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U těchto pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA) nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Mibrex se nedoporučuje jako alternativa nefrakcionovaného heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla v těchto klinických situacích stanovena.

Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při neuraxiální anestezii (spinální/epidurální anestézii) nebo spinální/epidurální punkci jsou pacienti léčení antitrombotickými látkami za účelem prevence tromboembolických komplikací ohroženi vznikem epidurálního nebo spinálního hematomu, který může mít za následek dlouhodobé nebo trvalé ochrnutí. Riziko těchto příhod může být zvýšeno pooperačním používáním zavedených epidurálních katétrů nebo souběžným používáním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může zvýšit také traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce. Pacienti mají být často sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky neurologického postižení (např. necitlivost nebo slabost nohou, poruchy funkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zjištěno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnostika a léčba. Před neuraxiálním zákrokem by měl lékař zvážit potenciální přínos oproti riziku u pacientů s antikoagulační léčbou nebo u pacientů, kteří mají být antikoagulováni z důvodu tromboprolaxe. S použitím 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou žádné klinické zkušenosti.

Pro snížení potenciálního rizika krvácení spojeného se současným užíváním rivaroxabanu a neuraxiální (epidurální/spinální) anestezie nebo spinální punkce zvažte farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést, pokud se předpokládá nízký antikoagulační účinek rivaroxabanu. Přesné načasování dosažení dostatečně nízkého antikoagulačního účinku u každého pacienta však není známo a mělo by být zváženo s ohledem na naléhavost diagnostického postupu. Při odstraňování epidurálního katétru a na základě obecných farmakokinetických charakteristik by měl od posledním podání rivaroxabanu uplynout nejméně dvojnásobek poločasu, tj. nejméně 18 hodin u mladých dospělých a 26 hodin u starších pacientů (viz bod 5.2). Po vyjmutí katétru by mělo před podáním další dávky rivaroxabanu uplynout nejméně 6 hodin.

Pokud dojde k traumatické punkci, musí být podání rivaroxabanu odloženo o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo vyjmutí neuroaxiálního katétru u dětí léčených rivaroxabanem. V takových případech ukončete podávání rivaroxabanu a zvažte podání krátkodobě působícího parenterálního antikoagulantia.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních výkonech a chirurgických zákrocích

Pokud je nutný invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, měl by být Mibrex vysazen nejméně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné, a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud zákrok nelze odložit, je třeba s ohledem na naléhavost zákroku posoudit zvýšené riziko krvácení.

Mibrex by měl být znovu nasazen co nejdříve po invazivním výkonu nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace dovoluje a podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře byla obnovena adekvátní hemostáza (viz bod 5.2).

Starší pacienti

S vyšším věkem se může zvyšovat riziko krvácení (viz bod 5.2).

Dermatologické reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly během sledování po uvedení na trh hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou těmito reakcemi nejvíce ohroženi na počátku léčby: k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvních týdnů léčby. Podávání rivaroxabanu je třeba přerušit při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. šířící se, intenzivní a/nebo s puchýři) nebo jakýchkoli jiných známek přecitlivělosti ve spojení se slizničními lézemi.

Pomocné látky

Mibrex 20 mg obsahuje laktózu a sodík.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých; u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému / 1,6násobnému zvýšení střední hodnoty C_{max} rivaroxabanu, s významným zvýšením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití Mibrex nedoporučuje u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými azolovými antimykotiky, jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory HIV proteázy. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 a zároveň P-gp (viz bod 4.4).

Očekává se, že léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu, buď CYP3A4, nebo P-gp, zvýší plazmatické koncentrace rivaroxabanu v menší míře. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), považovaný za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erytromycin (500 mg třikrát denně), který mírně inhibuje CYP3A4 a P-gp, vedl k 1,3násobnému zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} rivaroxabanu. Interakce s erytromycinem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.

U osob s mírnou poruchou funkce ledvin vedl erytromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení C_{max} ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin. U osob se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erytromycin k 2,0násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení C_{max} ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin. Účinek erytromycinu je aditivní k účinku poruchy funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), považovaný za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,3násobnému zvýšení střední hodnoty C_{max} . Interakce s flukonazolem pravděpodobně není klinicky významná u většiny pacientů, ale může

být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů. (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Vzhledem k omezeným dostupným klinickým údajům o dronedaronu je třeba se vyhnout současnému podávání s rivaroxabanem.

Antikoagulancia

Po kombinovaném podání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s rivaroxabanem (10 mg v jedné dávce) byl pozorován aditivní účinek na inhibici faktoru Xa bez dalších účinků na testy srážlivosti (PT, aPTT). Enoxaparin neovlivnil farmakokinetické výsledky rivaroxabanu.

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pokud jsou pacienti léčeni současně jinými antikoagulancii (viz body 4.3 a 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) a inhibitory agregace trombocytů

Po současném podání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení. Nicméně mohou existovat jedinci s výraznější farmakodynamickou odpovědí.

Při současném podávání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce.

Klopidogrel (300mg nasycovací dávka následovaná 75mg udržovací dávkou) nevykazoval farmakokinetickou interakci s rivaroxabanem (15 mg), ale u části pacientů bylo pozorováno významné prodloužení doby krvácení, které nesouviselo s agregací trombocytů, P-selektinem nebo hladinami receptorů GPIIb/IIIa.

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

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku krvácení v případě souběžného užívání se SSRI nebo SNRI, a to vzhledem k jejich uváděnému účinku na trombocyty. Při současném použití rivaroxabanu v klinickém programu byla ve všech léčebných skupinách pozorována početně vyšší míra závažného nebo nezávažného klinicky významného krvácení.

Warfarin

Přechod pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (neoplastin) více než aditivně (lze pozorovat jednotlivé hodnoty INR až na úrovni 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a endogenní trombinový potenciál byly aditivní.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během období přechodu, lze použít inhibici faktoru Xa, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly warfarinem ovlivněny. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu se ve všech testech (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) projevil pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky warfarinu během období přechodu, lze použít měření INR při minimální plazmatické koncentraci (C_{trough}) rivaroxabanu (24 hodin po předchozím podání rivaroxabanu), protože tento test je v tomto okamžiku rivaroxabanem ovlivněn minimálně. Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a k paralelnímu poklesu jeho farmakodynamických účinků. Ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu může rovněž vést současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Proto je třeba se vyhnout současnému

podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pečlivě sledován, zda se u něj neprojeví známky a příznaky trombózy.

Jiná souběžná léčba

Při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje žádnou z hlavních izoform CYP, jako je CYP3A4.

Laboratorní parametry

Parametry srážlivosti (např. PT, aPTT, HepTest) jsou podle očekávání ovlivněny mechanismem působení rivaroxabanu (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla u těhotných žen stanovena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k potenciální reprodukční toxicitě, inherentnímu riziku krvácení a důkazům, že rivaroxaban prochází placentou, je Mibrex během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby rivaroxabanem vyvarovat otěhotnění.

Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla u kojících žen stanovena. Údaje získané ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban je vylučován do mléka. Proto je Mibrex kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/nezahájit léčbu.

Plodnost

U lidí nebyly provedeny žádné specifické studie s rivaroxabanem, které by hodnotily účinky na plodnost. Ve studii zaměřující se na plodnost samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí reakce, jako je synkopa (frekvence: méně častá) a závratě (frekvence: častá) (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky vyskytnou, by neměli řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve 13 klíčových studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo rivaroxabanu vystaveno 69 608 dospělých pacientů v 19 studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilní tromboembolie (ŽTE) u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence ŽTE u nemocných pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1.–21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Nejméně po 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená podle tělesné hmotnosti k dosažení podobné expozice, která byla pozorována u dospělých pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu 20mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS)	10 225	5 mg, resp. 10 mg, podávaných společně s ASA nebo ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg samostatně	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

*Pacienti vystavení alespoň jedné dávce rivaroxabanu.

** Ze studie VOYAGER PAD

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících rivaroxaban bylo krvácení (viz bod 4.4 a „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže) (tabulka 2). Nejčastěji hlášeným krvácením byla epistaxe (4,5 %) a krvácení z gastrointestinálního traktu (3,8 %).

Tabulka 2: Míra krvácení* a anémie u pacientů vystavených rivaroxabanu v rámci dokončených studií fáze III u dospělých a dětí

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence žilní trombembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů

Prevence ŽTE u pacientů s interním onemocněním	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy, léčba plicní embolie a prevence recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientoroků#	0,74 na 100 pacientoroků***#

* Ve všech studiích s rivaroxabanem jsou shromažďovány, hlášeny a vyhodnocovány všechny krvácivé příhody.

** Ve studii COMPASS je výskyt anémie nízký, protože byl použit selektivní přístup ke sběru informací o nežádoucích účincích.

*** Byl použit selektivní přístup ke sběru informací o nežádoucích účincích.

Ze studie VOYAGER PAD

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a dětských pacientů jsou shrnuty v tabulce 3 níže podle tříd orgánových systémů (v MedDRA) a podle četnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné ($< 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů v klinických studiích fáze III nebo po uvedení na trh* a ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III u dětských pacientů

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

Poruchy nervového systému				
Závratě, bolesti hlavy	Mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční hemoragie (včetně krvácení ze spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně krvácení z konečníku), bolesti zažívacího traktu a břicha, dyspepsie, nevolnost, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení hladin transamináz	Porucha funkce jater, zvýšený bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza ^A v krvi, zvýšené GGT ^A	Žloutenka, zvýšený konjugovaný bilirubin (se současným zvýšením ALT nebo bez něj), cholestáza, hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně				
Bolest v končetině ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartmentový syndrom sekundárně v důsledku krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Krvácení z urogenitálního traktu (včetně hematurie a menoragie ^B), porucha funkce ledvin (včetně zvýšeného kreatininu v krvi, zvýšené hladiny močoviny v krvi)				Selhání ledvin / akutní selhání ledvin sekundárně v důsledku krvácení dostatečného k tomu, aby způsobilo hypoperfuzi, nefropatie související s antikoagulancii
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní otoky, snížená celková síla a energie (včetně únavy a astenie)	Pocit nevolnosti (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Lékařská vyšetření				
	Zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Zranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), pohmoždění, sekrece z rány ^A		Cévní pseudoaneurysma ^C		

A: pozorováno při prevenci žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno při léčbě hluboké žilní trombózy, léčbě plicní embolie a prevence recidivy jako velmi časté u žen mladších 55 let

C: pozorováno jako méně běžné při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu, které může vyústit v posthemoragickou anémii. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně případů úmrtí) se liší podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou AVK častěji pozorováno

slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální, genito-urinální, včetně abnormálního vaginálního nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě odpovídajícího klinického sledování by tedy pro odhalení okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení mohlo mít význam laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, pokud se to považuje za vhodné. Riziko krvácení může být zvýšené u některých skupin pacientů, např. u pacientů s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo při souběžné léčbě ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesílené a/nebo prodloužené. Krvácivé komplikace se mohou projevit slabostí, bledostí, závratěmi, bolestmi hlavy nebo nevysvětlitelnými otoky, dušností a nevysvětlitelným šokem. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je bolest na hrudi nebo angina pectoris.

U rivaroxabanu byly hlášeny známé komplikace sekundární k závažnému krvácení, jako je kompartment syndrom a selhání ledvin v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulancii. Proto je třeba při hodnocení stavu každého pacienta s antikoagulační léčbou zvážit možnost krvácení.

Pediatrická populace

Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou otevřených aktivním přípravkem kontrolovaných studií fáze II a jedné otevřené aktivním přípravkem kontrolované studii fáze III u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let. Výsledky hodnocení bezpečnosti byly u rivaroxabanu a komparátoru v různých pediatrických věkových skupinách obecně podobné. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když hodnocení je omezeno malým počtem pacientů. U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými častěji hlášeny bolest hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi časté, 11,7 %), epistaxe (velmi časté, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (časté, 1,5 %), zvýšení hladiny bilirubinu (časté, 1,5 %) a zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (méně časté, 0,7 %). Stejně jako u dospělé populace byla u 6,6 % (časté) dospívajících dívek po menarche pozorována menoragie. Trombocytopenie pozorovaná po uvedení na trh u dospělé populace byla v pediatrických klinických studiích častá (4,6 %). Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů byly převážně mírné až středně závažné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování až 1 960 mg. V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda nedojde ke krvácivým komplikacím nebo jiným nežádoucím účinkům (viz bod „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Vzhledem k omezené absorpci se při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších u dospělých očekává stropní účinek bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice, avšak u dětí nejsou k dispozici žádné údaje o supratherapeutických dávkách.

Antidotum (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, je k dispozici pro dospělé, ale není ověřeno u dětí (viz Souhrn údajů o přípravku andexanet alfa). V případě předávkování rivaroxabanem lze zvážit použití aktivního uhlí ke snížení absorpce.

Léčba krvácení

Pokud se u pacienta, který dostává rivaroxaban, objeví krvácivá komplikace, je třeba další podání rivaroxabanu odložit nebo léčbu případně přerušit. Rivaroxaban má u dospělých poločas přibližně 5 až 13 hodin. Poločas u dětí odhadovaný s použitím populačního farmakokinetického modelování (popPK) je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. V případě potřeby lze použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. při závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zákroky pro kontrolu krvácení, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, krevní přípravky (erytrocytární masa nebo čerstvá mražená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud nelze krvácení kontrolovat výše uvedenými opatřeními, mělo by se zvážit buď podání antidota inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), které blokuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifického prokoagulačního přípravku, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). Klinické zkušenosti s používáním těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban jsou však v současné době velmi omezené. Doporučení je rovněž založeno na omezeném množství neklinických údajů. V závislosti na zlepšení krvácení se zváží opětovné podávání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titrace. V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s odborníkem na koagulaci (viz bod 5.1).

Neočekává se, že by protamin sulfát a vitamin K ovlivňovaly antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. S kyselinou tranexamovou jsou omezené zkušenosti a s kyselinou aminokaproovou a aprotininem u dospělých, kteří dostávají rivaroxaban, nejsou žádné zkušenosti. S použitím těchto látek u dětí, které dostávají rivaroxaban, nejsou žádné zkušenosti. Neexistuje vědecké zdůvodnění přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se nepředpokládá, že by byl rivaroxaban dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF01

Mechanismus působení

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa s perorální biologickou dostupností. Inhibice faktoru Xa přerušuje vnitřní i vnější cestu krevní koagulační kaskády a inhibuje tvorbu trombinu i rozvoj trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U lidí byla pozorována inhibice aktivity faktoru Xa v závislosti na dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivněn v závislosti na dávce s těsnou korelací s plazmatickými koncentracemi (hodnota r je rovna 0,98), pokud je pro stanovení použit neoplastin. Jiná činidla by poskytla odlišné výsledky. Odečet PT se provádí v sekundách, protože INR je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej použít pro jiná antikoagulantia.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci recidivy se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 2–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u rivaroxabanu v dávce 15 mg dvakrát denně pohybovalo v rozmezí 17 až 32 s a u rivaroxabanu v dávce 20 mg jednou denně v rozmezí 15 až 30 s. V době nejnižšího účinku (8–16 h po užití tablety) se 5/95 percentilů pro 15 mg dvakrát denně pohybovalo od 14 do 24 s a pro 20 mg jednou denně (18–30 h po užití tablety) od 13 do 20 s.

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří dostávali rivaroxaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 1–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí 14 až 40 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v

rozmezí 10 až 50 s. V době nejnižšího účinku (16–36 hodin po užití tablety) se 5/95 percentilů u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí 12 až 26 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí 12 až 26 s. V klinické farmakologické studii reverze farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n=22) byly hodnoceny účinky jednotlivých dávek (50 IU/kg) dvou různých typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC snížil průměrné hodnoty neoplastinového PT přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání se snížením přibližně o 3,5 sekundy pozorovaným u 4-faktorového PCC. Naproti tomu 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový účinek na zvrácení změn v tvorbě endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a HepTest se rovněž prodlužují v závislosti na dávce, nicméně k hodnocení farmakodynamického účinku rivaroxabanu se nedoporučují. Během léčby rivaroxabanem není v klinické praxi nutné sledovat koagulační parametry. Pokud je to však klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy inhibice faktoru Xa (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Hodnoty PT (reagensium Neoplastin), aPTT a testu anti-faktoru Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickými koncentracemi. Korelace mezi anti-faktorem Xa a plazmatickými koncentracemi je lineární a hodnota sklonu se blíží 1. Mohou se vyskytnout individuální nesrovnalosti s vyššími nebo nižšími hodnotami anti-faktoru Xa ve vztahu k odpovídajícím plazmatickým koncentracím. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné pravidelné sledování koagulačních parametrů. Pokud je to však klinicky indikováno, lze koncentrace rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktoru Xa v $\mu\text{g/l}$ (rozmezí plazmatických koncentrací rivaroxabanu pozorovaných u dětí viz tabulka 13 v bodě 5.2). Při použití testu anti-faktoru Xa ke kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je nutné vycházet z dolního limitu kvantifikace. Nebyla stanovena žádná prahová hodnota pro příhody související s účinností nebo bezpečností.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní: klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

V klíčové dvojité zaslepené studii ROCKET AF dostávalo 14 264 pacientů buď rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min), nebo warfarin titrovanému na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Medián doby léčby byl 19 měsíců a celková doba léčby až 41 měsíců.

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

Rivaroxaban nedosahoval horších výsledků než warfarin u primárního složeného cílového parametru v případě cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervovou soustavu. V populaci léčené dle protokolu se cévní mozková příhoda nebo systémová embolie vyskytla u 188 pacientů užívajících rivaroxaban (1,71 % za rok) a u 241 pacientů užívajících warfarin (2,16 % za rok) (HR: 0,79; 95% CI: 0,66–0,96; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Ze všech randomizovaných pacientů analyzovaných podle ITT se primární příhody vyskytly u 269 pacientů užívajících rivaroxaban (2,12 % ročně) a 306 pacientů užívajících warfarin (2,42 % ročně) (HR: 0,88; 95% CI: 0,74–1,03; $p < 0,001$ pro non-inferioritu; $p = 0,117$ pro superioritu). Výsledky pro sekundární cílové parametry testované v hierarchickém pořadí v analýze ITT jsou uvedeny v tabulce 4.

U pacientů ve warfarinové skupině byly hodnoty INR v terapeutickém rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru v 55 % případů (medián 58 %; interkvartilové rozpětí 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil na úrovni středu TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0 - 3,0) ve stejně velkých kvartilech ($p = 0,74$ pro interakci). V nejvyšším kvartilu podle středu byl poměr rizika (HR) u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,74 (95% CI: 0,49–1,12).

Míra výskytu hlavních ukazatelů pro posouzení bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky významné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná (viz tabulka 5).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti studie ROCKET AF fáze III

Populace studie	ITT analýzy účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Míra výskytu (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Míra výskytu (100 pacientoroků)	HR (95% CI) Hodnota p, test superiority
Cévní mozková příhoda a systémová embolie mimo CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS a vaskulární smrt	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS, vaskulární smrt a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Mrtvice	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Systémová embolie mimo CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

Tabulka 5: Výsledky bezpečnosti projektu ROCKET AF fáze III

Populace studie	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^{a)}		
	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Míra výskytu (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Míra výskytu (100 pacientoroků)	HR (95% CI) Hodnota p
Závažné a nezávažné klinicky významné krvácivé příhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Závažné krvácivé příhody	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 z kritických orgánů*	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
Transfuze 2 nebo více jednotek erytrocytární masy nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Nezávažné klinicky významné krvácivé příhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mortalita z jakékoli příčiny	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Léčený základní soubor pro hodnocení bezpečnosti

* Nominálně významné

Kromě studie ROCKET AF fáze III byla provedena prospektivní, jednoramenná, peregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním hodnocením výsledků včetně tromboembolických příhod a závažného krvácení. Do klinické praxe bylo zařazeno 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní za účelem prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervovou soustavu (CNS). Průměrné skóre CHADS₂ bylo 1,9 a skóre HAS-BLED 2,0 ve skupině XANTUS ve srovnání s průměrným skóre CHADS₂ 3,5 a HAS-BLED 2,8 ve skupině ROCKET AF. Závažné krvácení se vyskytlo u 2,1 na 100 pacientoroků. Smrtelné krvácení bylo hlášeno u 0,2 na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení u 0,4 na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS byla zaznamenána u 0,8 na 100 pacientoroků. Tato pozorování v klinické praxi jsou v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban u více než 162 000 pacientů ze čtyř zemí předepsán k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Míra výskytu ischemické cévní mozkové příhody byla 0,70 (95% CI 0,44–1,13) na 100 pacientoroků. Krvácení, které vedlo k hospitalizaci, se vyskytovalo v četnosti 0,43 (95% CI 0,31–0,59) na 100 pacientoroků v případě intrakraniálního krvácení, 1,04 (95% CI 0,65–1,66) v případě gastrointestinálního krvácení, 0,41 (95% CI 0,31–0,53) v případě urogenitálního krvácení a 0,40 (95% CI 0,25–0,65) v případě ostatních krvácení.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, exploratorní studie se zaslepeným hodnocením cílových parametrů (X-VERT) byla provedena u 1 504 pacientů (dříve neléčených a předléčených perorálními antikoagulancii) s nevalvulární fibrilací síní s plánovanou kardioverzí s cílem porovnat rivaroxaban s antagonisty vitamínu K (AVK) s upravenou dávkou (randomizace 2:1), a to v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly použity strategie kardioverze na základě transezofageálního echokardiogramu (TEE) (předléčení 1–5 dní) nebo konvenční kardioverze (předléčení nejméně tři týdny). Primární ukazatel pro posouzení účinnosti (všechny cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a 5 (1,0 %) pacientů ve skupině s

AVK (n = 492; RR: 0,50; 95% CI: 0,15–1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) a 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 988) a AVK (n = 499) (RR: 0,76; 95% CI: 0,21–2,67; základní soubor pro hodnocení bezpečnosti). Tato exploratorní studie prokázala v případě kardioverze srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami léčenými rivaroxabanem a AVK.

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

Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) byla provedena u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů rivaroxabanu a jednoho režimu AVK. Pacienti byli při celkové 12měsíční léčbě náhodně rozděleni v poměru 1:1:1. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) byli vyloučeni.

Skupina 1 dostávala rivaroxaban 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) a inhibitor P2Y12. Skupina 2 dostávala rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální protidestičková léčba, tj. klopidogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala léčba rivaroxabanem 15 mg (nebo 10 mg u subjektů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 dostávala AVK s upravenou dávkou a DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala AVK s upravenou dávkou a nízká dávka ASA.

Klinicky významné krvácivé příhody, primární cílový parametr pro posouzení bezpečnosti, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, 2 a 3 v uvedeném pořadí (HR: 0,59; 95% CI: 0,47–0,76; p < 0,001, resp. HR: 0,63; 95% CI: 0,50–0,80; p < 0,001). Sekundární cílový parametr (složený soubor kardiovaskulárních příhod – kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) subjektů ve skupině 1, 2 a 3 v uvedeném pořadí. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu, vykazoval každý z režimů rivaroxabanu významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem AVK.

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

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

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v počáteční a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a PE a v prevenci recidivy. Ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo zkoumáno více než 12 800 pacientů a navíc byla provedena předem stanovená souhrnná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo zkoumáno 3 449 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem léčby HŽT a prevence recidivující HŽT a PE (pacienti, u nichž se vyskytla symptomatická PE, byli z této studie vyloučeni). Doba trvání léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Při počáteční 3týdenní léčbě akutní HŽT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Následovala léčba rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo vyšetřeno 4 832 pacientů s akutní PE za účelem léčby PE a prevence recidivující HŽT a PE. Doba trvání léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Při počáteční léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Následovala léčba rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně.

Ve studii Einstein DVT i Einstein PE se srovnávací léčebný režim skládal z enoxaparínu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud se hodnota PT/INR

nedostala do terapeutického rozmezí ($\geq 2,0$). V léčbě se pokračovalo antagonistou vitamínu K, jehož dávka byla upravena tak, aby se hodnoty PT/INR udržovaly v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo zkoumáno 1 197 pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo PE za účelem prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE. U pacientů, kteří ukončili 6 až 12 měsíců léčby žilní tromboembolie, byla léčba prodloužena o dalších 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl porovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem stanovené primární a sekundární ukazatele pro posouzení účinnosti. Primárním ukazatelem pro posouzení účinnosti byla symptomatická recidivující žilní tromboembolie definovaná jako kombinace recidivující žilní tromboembolie nebo fatální či nefatální PE. Sekundární ukazatel pro posouzení účinnosti byl definován jako souhrn recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální PE a mortality z jakékoli příčiny.

Ve studii Einstein Choice bylo 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo PE, kteří dokončili 6 až 12 měsíců antikoagulační léčby, zkoumáno z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo PE. Pacienti s indikací k pokračující terapeutické antikoagulaci byli ze studie vyloučeni. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dnů). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byly porovnávány s kyselinou acetylsalicylovou 100 mg jednou denně.

Primárním ukazatelem pro posouzení účinnosti byla symptomatická recidivující žilní tromboembolie definovaná jako kombinace recidivující žilní tromboembolie nebo fatální či nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) se rivaroxaban ukázal být non-inferiorní vůči enoxaparinu/AVK, pokud jde o primární ukazatel pro posouzení účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority), HR:

0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (test superiority)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán s HR 0,67 (95% CI: 0,47–0,95), nominální hodnota $p=0,027$) ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí ve střední hodnotě 60,3 % případů při průměrné délce léčby 189 dní a v 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % případů ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/AVK nebyl zjištěn jasný vztah mezi úrovní střední hodnoty středního TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a výskytem recidivy žilní tromboembolie ($p=0,932$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle středu byla hodnota HR u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Míra výskytu primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácivé příhody) i sekundárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná.

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

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 731	Enoxaparin/AVK ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 718
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (0,1 %)	0

Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nežávažné 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 a následně 20 mg jednou denně
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK
* $p < 0,0001$ (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 2,0), HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) se rivaroxaban ukázal být non-inferiorní vůči enoxaparinu/AVK pro primární ukazatel pro posouzení účinnosti ($p = 0,0026$ (test non-inferiority), HR: 1,123 (0,749–1,684)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán s HR 0,849 ((95% CI: 0,633–1,139), nominální hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí ve střední hodnotě 63 % případů při průměrné délce léčby 215 dní a v 57 %, 62 % a 65 % případů ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/AVK nebyl zjištěn jasný vztah mezi úrovní střední hodnoty středního TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) ve stejně velkých tercilech a výskytem recidivy žilní tromboembolie ($p = 0,082$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle středu byla hodnota HR u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Míra výskytu primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácivé příhody) byla mírně nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/AVK (11,4 % (274/2405)). Výskyt sekundárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl nižší ve skupině s rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině s enoxaparinem/AVK (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

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

Populace studie	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 419	Enoxaparin/AVK ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 413
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a HŽT	0	2 (<0,1 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde PE nelze vyloučit	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nežávažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg jednou denně
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK
* $p < 0,0026$ (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 2,0), HR: 1,123 (0,749–1,684)

Byla provedena předem stanovená souhrnná analýza výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze souhrnné analýzy studií Einstein DVT fáze III a Einstein PE

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Léčebná dávka a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 150	Enoxaparin/AVK ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 131
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg jednou denně

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, souběžně a následně AVK

* $p < 0,0001$ (non-inferiorita vůči předem stanovenému HR 1,75), HR: 0,886 (0,661–1,186)

Předem stanovený čistý klinický přínos (primární ukazatel pro posouzení účinnosti plus závažné krvácivé příhody) souhrnné analýzy byl zaznamenán s HR 0,771 ((95% CI: 0,614–0,967), nominální hodnota $p = 0,0244$).

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) dosahoval rivaroxaban lepších výsledků než placebo u primárních i sekundárních ukazatelů pro posouzení účinnosti. U primárního ukazatele pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla zjištěna nevýznamně vyšší četnost výskytu u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné nebo klinicky významné nezávažné krvácivé příhody) vykazoval vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

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

Populace studie	1 197 pacientů s pokračující léčbou a prevencí recidivující žilní tromboembolie	
Léčebná dávka a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 6 nebo 12 měsíců n = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců n = 594
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

* $p < 0,0001$ (superiorita), HR: 0,185 (0,087–0,393)

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 10) dosahoval rivaroxaban v dávce 20 mg a 10 mg lepších výsledků u primárního ukazatele pro posouzení účinnosti než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní ukazatel pro posouzení bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg a 10 mg jednou denně podobný jako u 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

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

Populace studie	3 396 pacientů pokračující prevence recidivující žilní tromboembolie		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně	Rivaroxaban 10 mg jednou denně	ASA 100 mg jednou denně
Medián délka léčby [mezikvartilové rozpětí]	349 [189–362] dnů	353 [190–362] dnů	350 [186–362] dnů
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie, infarkt myokardu, cévní mozková	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiorita) rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiorita) rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,26 (0,14–0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominální)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně, HR: 0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominální)

Kromě programu studie EINSTEIN fáze III byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním hodnocením výsledků včetně recidivy žilní tromboembolie, závažného krvácení a úmrtí. Do studie bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou s cílem zjistit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v klinické praxi ve srovnání se standardní antikoagulační léčbou. Míra závažného krvácení, míra recidivy žilní tromboembolie a

úmrtnost z jakékoli příčiny byla u rivaroxabanu 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Existovaly rozdíly v základních charakteristikách pacientů, včetně věku, nádorového onemocnění a poruchy funkce ledvin. K úpravě naměřených výchozích rozdílů byla použita předem stanovená stratifikovaná analýza pomocí propensity skóre, ale i přes to mohou být výsledky ovlivněny zbytkovými zavádějícími faktory. Upravené HR porovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolii a mortalitu z jakékoli příčiny byly 0,77 (95% CI: 0,40–1,50), 0,91 (95% CI: 0,54–1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24–1,07).

Tyto výsledky v klinické praxi jsou v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V peregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci hluboké žilní trombózy a PE u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ze čtyř zemí. Míra výskytu na 100 pacientoroků pro symptomatické nebo klinicky zjevné žilní tromboembolie nebo tromboembolických příhod vedoucích k hospitalizaci se pohybovala od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) ve Spojeném království do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) v Německu. Krvácení, které vedlo k hospitalizaci, se vyskytovalo v četnosti 0,31 (95% CI 0,23–0,42) na 100 pacientoroků v případě intrakraniálního krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) v případě gastrointestinálního krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) v případě urogenitálního krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) v případě ostatních krvácení.

Pediatrická populace

Léčba ŽTE a prevence recidivy ŽTE u pediatrických pacientů

Do 6 otevřených multicentrických pediatrických studií bylo zařazeno celkem 727 dětí s potvrzeným akutním ŽTE, z nichž 528 dostávalo rivaroxaban. Dávkování přizpůsobené tělesné hmotnosti pacientů ve věku od narození do méně než 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu podobné té, která byla pozorována u dospělých pacientů s HŽT léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak bylo potvrzeno ve studii fáze III (viz bod 5.2).

Studie EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivním přípravkem kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie fáze III s 500 pediatrickými pacienty (ve věku od narození do < 18 let) s potvrzeným akutním ŽTE.

Bylo zde 276 dětí ve věku 12 až < 18 let, 101 dětí ve věku 6 až < 12 let, 69 dětí ve věku 2 roky až < 6 let a 54 dětí ve věku < 2 roky.

Indexový ŽTE byl klasifikován jako ŽTE související s centrálním žilním katétrem (CVC-ŽTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině s komparátorem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině s komparátorem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-ŽTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině s komparátorem). Nejčastějším projevem indexové trombózy u dětí ve věku 12 až < 18 let byly non-CVC-ŽTE u 211 (76,4 %) pacientů, u dětí ve věku 6 až < 12 let a 2 roky až < 6 let šlo o CVST u 48 (47,5 %), resp. 35 (50,7 %) pacientů a u dětí ve věku < 2 roky pak o CVC-ŽTE u 37 (68,5 %) pacientů. Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevyskytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině s komparátorem).

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

Pacienti podstoupili úvodní léčbu terapeutickými dávkami nefrakcionovaného heparinu (UFH), nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo fondaparinuxu po dobu nejméně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny s dávkami rivaroxabanu upravenými na základě tělesné hmotnosti, nebo do skupiny s komparátorem (hepariny, AVK) po hlavní léčebné období studie v délce 3 měsíců (1 měsíc u dětí s CVC-ŽTE ve věku < 2 roky). Na konci hlavního léčebného období studie bylo zopakováno diagnostické zobrazovací vyšetření, které bylo provedeno na začátku studie, pokud to bylo klinicky proveditelné. V tomto okamžiku bylo možné léčbu ve studii ukončit nebo v ní podle uvážení zkoušejícího pokračovat po celkovou dobu až 12 měsíců (u dětí s CVC-ŽTE ve věku < 2 roky po dobu až 3 měsíců).

Primárním výsledkem účinnosti byl symptomatický recidivující ŽTE. Primárním výsledkem bezpečnosti byl souhrnný výskyt závažného krvácení a klinicky významného nezávažného krvácení (CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti byly centrálně posouzeny nezávislou komisí, která neměla informace o přidělení léčby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 11 a 12 níže.

Recidivující ŽTE se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině s komparátorem u 5 ze 165 pacientů. Souhrnný výskyt závažného krvácení a CRNMB byl zaznamenán u 10 z 329 (3 %) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených komparátorem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující ŽTE plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve skupině s komparátorem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů léčených rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve srovnávací skupině. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami obecně podobná. Ve skupině s rivaroxabanem bylo 119 (36,2 %) dětí s jakýmkoli krvácením souvisejícím s léčbou a ve skupině s komparátorem 45 (27,8 %) dětí.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

Příhoda	Rivaroxaban n = 335*	Komparátor n = 165*
Recidivující ŽTE (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %–3,0 %)	5 (3,0 %, 95% CI 1,2 %–6,6 %)
Souhrnný výskyt: symptomatický recidivující ŽTE + asymptomatické zhoršení při opakovaném zobrazení	5 (1,5 %, 95% CI 0,6 %–3,4 %)	6 (3,6 %, 95% CI 1,6 %–7,6 %)
Souhrnný výskyt: symptomatický recidivující ŽTE + asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakovaném zobrazení	21 (6,3 %, 95% CI 4,0 %–9,2 %)	19 (11,5 %, 95% CI 7,3 %–17,4 %)
Normalizace při opakovaném zobrazení	128 (38,2 %, 95% CI 33,0 %–43,5 %)	43 (26,1 %, 95% CI 19,8 %–33,0 %)
Souhrnný výskyt: symptomatický recidivující ŽTE + závažné krvácení (čistý klinický přínos)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %–3,0 %)	7 (4,2 %, 95% CI 2,0 %–8,4 %)
Fatální nebo nefatální plicní embolie	1 (0,3 %, 95% CI 0,0 %–1,6 %)	1 (0,6 %, 95% CI 0,0 %–3,1 %)

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

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban n = 329*	Komparátor n = 162*
Souhrnný výskyt: závažné krvácení + CRNMB (primární výsledek bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6 %–5,5 %)	3 (1,9 %, 95% CI 0,5 %–5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95% CI 0,0 %–1,1 %)	2 (1,2 %, 95% CI 0,2 %–4,3 %)
Jakékoli krvácení související s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

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

Pacienti s rizikovým trojnásobně pozitivním antifosfolipidovým syndromem

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným hodnocením cílového parametru byl rivaroxaban porovnáván s warfarinem u pacientů s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom a u nichž bylo vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivní všechny 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu příhod u pacientů v rameni s rivaroxabanem. Střední doba sledování byla 569 dní. 59 pacientů bylo randomizováno pro rivaroxaban 20 mg (15 mg pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pro warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboembolické příhody se vyskytly u 12 % pacientů randomizovaných pro rivaroxaban (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných pro warfarin nebyly hlášeny žádné příhody. K závažnému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatričtí pacienti

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií s rivaroxabanem ve všech podskupinách pediatrické populace v prevenci tromboembolických příhod (informace o použití v pediatrii viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů získaných u dospělých.

Rivaroxaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace (C_{max}) se objevují 2 až 4 hodiny po užití tobolky.

Perorální absorpce rivaroxabanu je téměř úplná a perorální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %) pro dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu bez ohledu na to, zda jsou užívány nalačno nebo po jídle. Užití s jídlem neovlivňuje AUC ani C_{max} rivaroxabanu v dávce 2,5 mg a 10 mg.

Vzhledem ke sníženému rozsahu absorpce byla pro rivaroxaban 20 mg stanovena perorální biologická dostupnost 66 % nalačno. Při užívání rivaroxabanu 20 mg společně s jídlem bylo pozorováno zvýšení průměrné AUC o 39 % ve srovnání s příjmem nalačno, což svědčí o téměř úplné absorpci a vysoké perorální biologické dostupnosti. Rivaroxaban 15 mg a 20 mg tobolky se užívají s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetický vývoj rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky 15 mg jednou denně nalačno. Při podání po jídle prokázal rivaroxaban v dávkách 10 mg, 15 mg a 20 mg dávkovou proporcionalitu. Při vyšších dávkách rivaroxaban vykazuje absorpci omezenou rozpouštěním se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvyšující se dávkou.

Variabilita farmakokinetických vlastností rivaroxabanu je mírná s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí 30–40 %.

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolňování v gastrointestinálním traktu. Při uvolňování granulátu rivaroxabanu v proximální části tenkého střeva byl zaznamenán 29% a 56% pokles AUC a C_{max} ve srovnání s pevnou lékovou formou. Expozice se dále snižuje, pokud se rivaroxaban uvolňuje v distálním tenkém střevě nebo vzestupném tračníku. Proto je třeba se vyhnout podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může vést ke snížené absorpci a související expozici rivaroxabanu. Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) byla u vysypaného obsahu tobolek přípravku Mibrex 20 mg tobolky podávaného s jablečným pyré srovnatelná s referenčním přípravkem (Xarelto) 20 mg tablety s rozdrčenými tabletami podávanými s jablečným pyré. Vzhledem k předvídatelnému

farmakokinetickému profilu rivaroxabanu, který je úměrný dávce, jsou výsledky biologické dostupnosti z této studie pravděpodobně použitelné i pro nižší dávky rivaroxabanu.

Pediatrická populace

Děti dostávaly rivaroxaban v pevné lékové formě nebo ve formě perorální suspenze během podávání výživy či konzumace jídla nebo krátce po nich a s typickou dávkou tekutin, aby se u dětí zajistilo podání odpovídající dávky. Stejně jako u dospělých se i u dětí rivaroxaban po perorálním podání ve formě pevné lékové formy nebo ve formě granulí pro perorální suspenzi rychle absorbuje. Mezi pevnou lékovou formou a formou granulí pro perorální suspenzi nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. Byl zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti při zvyšujících se dávkách (v mg/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje absorpční limit u vyšších dávek, a to i při užití s jídlem.

Tobolky 20 mg rivaroxabanu se mají užívat s podáváním výživy nebo s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny u dospělých je vysoká, přibližně 92 % až 95 %, přičemž hlavní vazebnou složkou je sérový albumin. Distribuční objem je střední, V_{ss} je přibližně 50 litrů.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné pro děti specifické údaje o vazbě rivaroxabanu na plazmatické bílkoviny. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota V_{ss} odhadovaná pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu je závislá na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí s průměrnou hodnotou 113 l pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg.

Biotransformace a eliminace

U dospělých dochází přibližně u 2/3 podané dávky rivaroxabanu k metabolické degradaci, přičemž polovina je poté vyloučena renálně a druhá polovina fekální cestou. Poslední třetina podané dávky se vylučuje přímo ledvinami močí jako nezměněná léčivá látka, především aktivní renální sekrecí. Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, CYP2J2 a mechanismy nezávislými na CYP. Hlavními místy biotransformace jsou oxidační degradace morfolinonové části a hydrolýza amidových vazeb. Na základě výzkumů *in vitro* je rivaroxaban substrátem transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a BCRP (protein rezistence rakoviny prsu).

Nezměněný rivaroxaban je nejdůležitější sloučeninou v lidské plazmě, bez přítomnosti hlavních nebo aktivních cirkulujících metabolitů. Se systémovou clearance přibližně 10 l/h lze rivaroxaban klasifikovat jako látku s nízkou clearance. Po intravenózním podání 1 mg dávky je eliminační poločas přibližně 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezena rychlostí absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s konečným poločasem 5 až 9 hodin u mladých a s konečným poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné pro děti specifické údaje o metabolismu. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. Hodnota CL odhadovaná pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu je závislá na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí s průměrnou hodnotou 8 l pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg. Hodnoty geometrického průměru poločasů eliminace ($t_{1/2}$) odhadované pomocí populačního farmakokinetického modelování se snižují s klesajícím věkem a pohybovaly se od 4,2 h u dospívajících přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2 roky–12 let až k 1,9 h u dětí ve věku 0,5 až < 2 roky a 1,6 h u dětí mladších než 0,5 roku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi pacienty mužského a ženského pohlaví. Explorační analýza neodhalila žádné významné rozdíly v expozici rivaroxabanu u dětí mužského a ženského pohlaví.

Starší pacienti

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, přičemž průměrné hodnoty AUC byly přibližně 1,5krát vyšší, zejména v důsledku snížené (zdánlivé) celkové a renální clearance. Úprava dávky není nutná.

Různé kategorie podle hmotnosti

U dospělých měly extrémní hodnoty tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Úprava dávky není nutná.

U dětí se rivaroxaban dává podle tělesné hmotnosti. Explorační analýza neodhalila významný vliv podváhy nebo obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

Rozdíly mezi etniky

U dospělých nebyly u rivaroxabanu pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi kavkazskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými a čínskými pacienty.

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

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s cirhózou s mírnou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako stupeň A Child Pugh klasifikace) byly zjištěny pouze malé změny ve farmakokinetických vlastnostech rivaroxabanu (v průměru 1,2násobné zvýšení AUC rivaroxabanu), téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých pacientů. U pacientů s cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako stupeň B Child Pugh klasifikace) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena 2,3krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky byla zvýšena 2,6krát. U těchto pacientů byla rovněž snížena renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena 2,6krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky a prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli citlivější na rivaroxaban, což mělo za následek strmější farmakokinetický/farmakodynamický vztah mezi koncentrací a PT.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou stupně B a C Child Pugh klasifikace (viz bod 4.3).

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

Porucha funkce ledvin

U dospělých při hodnocení prostřednictvím měření clearance kreatininu došlo k nárůstu expozice rivaroxabanu v souvislosti s poklesem renálních funkcí. U jedinců s mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4krát, 1,5krát a 1,6krát. Odpovídající zvýšení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U jedinců s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa zvýšena 1,5krát, 1,9krát a 2,0krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky a prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát a 2,4krát. U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou k dispozici žádné údaje.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se nepředpokládá, že by byl rivaroxaban dialyzovatelný. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban se musí používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min (viz bod 4.4). U dětí ve věku 1 rok nebo starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²) nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů, kteří dostávali rivaroxaban k léčbě akutní hluboké žilní trombózy v dávce 20 mg jednou denně, dosahoval geometrický průměr koncentrace (90% predikční interval) 2 až 4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (což zhruba představuje maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) úrovně 215 (22–535) a 32 (6–239) µg/l.

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

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

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

n.c. = nevypočteno (not calculated)

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika farmakodynamickými cílovými parametry (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest) byl hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (5–30 mg dvakrát denně). Vztah mezi koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe vyjádřen modelem E_{max}. V případě PT byly údaje obecně lépe vyjádřeny pomocí lineárního průsečikového modelu. V závislosti na různých použitých PT činidlech se sklon značně lišil. Při použití neoplastinového PT byla základní hodnota PT přibližně 13 s a sklon byl přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky farmakokinetických a farmakodynamických analýz ve fázi II a III byly v souladu s údaji zjištěnými u zdravých subjektů.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost nebyla posuzována v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dětí a dospívajících do 18 let s nevalvulární fibrilací síní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázové dávce, fototoxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity u nedospělých jedinců neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity při opakovaném podání byly způsobeny především zesílenou farmakodynamickou aktivitou rivaroxabanu. U potkanů byly při klinicky významných hladinách expozice pozorovány zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost samců ani samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. krvácivé komplikace). Při klinicky významných plazmatických koncentracích byla pozorována embryo-fetální toxicita (postimplantační ztráta, opožděná nebo progradující osifikace, mnohočetné jaterní světlé skvrny) a zvýšený výskyt běžných malformací a placentárních změn. V prenatalní a postnatalní studii na potkanech byla při dávkách toxických pro matky pozorována snížená životaschopnost potomků.

Rivaroxaban byl hodnocen u mladých potkanů během léčby trvající až 3 měsíce počínaje 4. den po narození. Během tohoto hodnocení byl nezávisle na dávce pozorován nárůst výskytu periinsulárních krvácení. U specifických cílových orgánů nebyly zjištěny žádné důkazy toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

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

Obal tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PVdC/Alu blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Alu/Alu blistry: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tvrdé tobolky jsou baleny do PVC/PVdC/Alu blistrů nebo Alu/Alu blistrů.

Velikost balení: 14, 28, 30, 84, 98 a 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní bezpečnostní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad by měl být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Vysypání obsahu tobolek

Obsah tobolky rivaroxabanu může být suspendován v 50 ml vody a podáván nazogastrickou nebo žaludeční výživovou sondou po potvrzení správného umístění sondy v žaludku. Sondy je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání vysypaného obsahu tvrdých tobolek rivaroxabanu 20 mg by měla být po dávce okamžitě aplikována enterální výživa.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

16/494/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024