

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mibrex 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy odpovídající 108 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílý až téměř bílý prášek naplněný v tobolce velikosti „3“ (o délce přibližně 16 mm) s béžovou neprůhlednou čepičkou a tělem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilní tromboembolie (ŽTE) u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

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.)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu užívaného perorálně jednou denně. Počáteční dávka by měla být podána 6 až 10 hodin po operaci, pokud byla obnovena hemostáza.

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

- U pacientů podstupujících závažnou operaci kyčelního kloubu se doporučuje doba léčby 5 týdnů.
- U pacientů podstupujících závažnou operaci kolene se doporučuje doba léčby 2 týdny.

Při vynechání dávky by měl pacient užít Mibrex okamžitě a následující den pokračovat v užívání jednou denně jako dříve.

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.

Přechod z antagonistů vitamínu K (AVK) na Mibrex

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a prevenci recidivy by měla být léčba s použitím antagonistů vitamínu K 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 mezinárodního normalizovaného poměru (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 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).

Přechod z parenterálních antikoagulancií na Mibrex

U pacientů, kteří v současné době dostávají parenterální antikoagulancia, vysad'te 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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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).

- Pro prevenci žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu není nutná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) (viz bod 5.2).
- Pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie není u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) nutná úprava dávky oproti doporučené dávce (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin: pacienti by měli být léčeni dávkou 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.

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).

Starší pacienti

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pohlaví

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu 10 mg tobolek u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se Mibrex 10 mg tobolky nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let.

Způsob podání

Mibrex je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz body 4.5 a 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.

Rozmíchaný obsah tobolky Mibrex může být podán také žaludeční 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). U pacientů, kteří dostávají rivaroxaban k prevenci žilní tromboembolie po

elektivní operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, lze tuto prevenci provádět pravidelným fyzikálním vyšetřením pacientů, pečlivým sledováním drenáže operační rány a pravidelným měřením hemoglobinu.

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).

Porucha funkce ledvin

U 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). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří současně užívají jiné léčivé přípravky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu, je třeba Mibrex používat s opatrností (viz bod 4.5).

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 (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 (ASA) 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
- bronchiectázie 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 tromboprolaxi 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

potvrzovaly, 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.

Operace zlomeniny kyčelního kloubu

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu nebyla zkoumána v intervenčních klinických studiích u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčelního kloubu.

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.

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 (viz bod 5.2). Před vyjmutím epidurálního katétru by mělo od posledního podání rivaroxabanu uplynout nejméně 18 hodin. 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.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních výkonech a chirurgických zákrocích jiných než elektivní operace kyčelního nebo kolenního kloubu

Pokud je nutný invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, měl by být Mibrex 10 mg 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 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

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 v době C_{min} rivaroxabanu (24 hodin po předchozím podání rivaroxabanu), protože tento test je v tomto momentě minimálně ovlivněn rivaroxabanem.

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 izoforem CYP, jako je CYP3A4.

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s jídlem (viz bod 4.2).

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 současně 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 tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	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 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 tkáň				
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 tkáň				
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.

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

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“). Vzhledem k omezené absorpci se při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších očekává stropní účinek bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice.

Antidotum (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, je k dispozici (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 poločas přibližně 5 až 13 hodin (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 deriváty (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 osob, které dostávají 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 osob, 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 podstupujících závažnější ortopedickou operaci se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 2–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) pohybovalo v rozmezí 13 až 25 s (výchozí hodnoty před operací 12 až 15 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).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence žilní tromboembolie u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci žilní tromboembolie, tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedickou operaci dolních končetin. V kontrolovaných randomizovaných dvojité zaslepených klinických studiích programu RECORD fáze III bylo zkoumáno více než 9 500 pacientů (7 050 v případě totální náhrady kyčelního kloubu a 2 531 v případě totální náhrady kolenního kloubu).

Rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně zahájený nejdříve 6 hodin po operaci byl porovnáván s enoxaparinem v dávce 40 mg jednou denně zahájeným 12 hodin před operací.

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 4) rivaroxaban významně snížil výskyt celkové žilní tromboembolie (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická HŽT, nefatální PE a úmrtí) a významné žilní tromboembolie (proximální HŽT, nefatální PE a úmrtí v souvislosti s žilní tromboembolií), což jsou předem specifikované primární a hlavní sekundární cílové ukazatele účinnosti. Ve všech třech studiích byl navíc výskyt symptomatické žilní tromboembolie (symptomatická HŽT, nefatální PE, úmrtí v souvislosti s žilní tromboembolií) u pacientů léčených rivaroxabanem nižší než u pacientů léčených enoxaparinem.

Hlavní cílový parametr pro posouzení bezpečnosti, tj. závažné krvácení, vykazoval srovnatelnou míru výskytu u pacientů léčených rivaroxabanem 10 mg ve srovnání s enoxaparinem 40 mg.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z klinických studií fáze III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populace studie	4 541 pacientů, kteří podstoupili totální operativní náhradu kyčelního kloubu			2 509 pacientů, kteří podstoupili totální operativní náhradu kyčelního kloubu			2 531 pacientů, kteří podstoupili totální operativní náhradu kolenního kloubu		
Léčebná dávka a délka léčby po operaci	Rivaroxaban 10 mg jednou denně	Enoxaparin 40 mg jednou denně	p	Rivaroxaban 10 mg jednou denně	Enoxaparin 40 mg jednou denně	p	Rivaroxaban 10 mg jednou denně	Enoxaparin 40 mg jednou denně	p
	35 ± 4 dny	35 ± 4 dny		35 ± 4 dny	12 ± 2 dny		12 ± 2 dny	12 ± 2 dny	
Žilní tromboembolie celkem	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Závažná žilní	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01

tromboembolie						
Symptomatická žilní tromboembolie	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)	3 (0,4 %)	15 (1,7 %)	8 (1,0 %)	24 (2,7 %)
Závažné krvácení	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	7 (0,6 %)	6 (0,5 %)

Analýza souhrnných výsledků studií fáze III potvrdila údaje získané v jednotlivých studiích, pokud jde o snížení celkového výskytu žilní tromboembolie, závažné žilní tromboembolie a symptomatické žilní tromboembolie u rivaroxabanu 10 mg podávaného jednou denně ve srovnání s enoxaparinem 40 mg podávaným jednou denně.

Kromě programu RECORD fáze III byla provedena peregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů podstupujících závažnější ortopedickou operaci kyčelního nebo kolenního kloubu s cílem porovnat rivaroxaban s jinou farmakologickou tromboprolaxií (standardní léčbou) v reálných podmínkách. Symptomatická žilní tromboembolie se vyskytla u 57 (0,6 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n=8 778) a u 88 (1,0 %) pacientů ve skupině se standardní léčbou (n=8 635; HR: 0,63; 95% CI: 0,43–0,91); základní soubor pro hodnocení bezpečnosti). K závažnému krvácení došlo u 35 (0,4 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem a u 29 (0,3 %) ve skupině se standardní léčbou (HR: 1,10; 95% CI: 0,67–1,80). Výsledky tak byly v souladu s výsledky klíčových randomizovaných studií.

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 enoxaparinu 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 5) se rivaroxaban ukázal být non-inferiorní vůči enoxaparinu/AVK, pokud jde o primární ukazatel pro posouzení účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority), poměr rizika (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 5: 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 nezávažné 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 6) 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 nezávažné 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 6: 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 nelze vyloučit PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné nezávažné 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 7).

Tabulka 7: 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	
	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 8) 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 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie Einstein Extension fáze III

Populace studie	1 197 pacientů s pokračující léčbou a prevencí recidivující žilní tromboembolie	
	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 (tabulka 9) 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 9: 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 n = 1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně n = 1 127	ASA 100 mg jednou denně n = 1 131
Medián délky 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 trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE / smrt v případě, kde nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující žilní tromboembolie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS	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.

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.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění 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

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. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tobolky lze užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Farmakokinetický vývoj rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky 15 mg jednou denně. Při vyšších dávkách rivaroxaban vykazuje absorpci omezenou rozpouštěním se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvyšující se dávkou. Uvedené je výraznější ve stavu nalačno než ve stavu nasycení. Variabilita farmakokinetických vlastností rivaroxabanu je mírná s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí 30–40 %, kromě dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

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.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Přibližně u 2/3 podané dávky rivaroxabanu dochází 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly mezi pacienty 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

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

Rozdíly mezi etniky

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

Porucha funkce jater

U 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).

Porucha funkce ledvin

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).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů, kteří dostávali rivaroxaban k prevenci žilní tromboembolie v dávce 10 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 101 (7–273) a 14 (4–51) 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. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny operací, což vedlo k rozdílu ve sklonu koncentrace a PT mezi dnem po operaci a rovnovážným stavem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost v indikaci primární prevence žilní tromboembolie u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

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 prenatální a postnatální studii na potkanech byla při dávkách toxických pro matky pozorována snížená životaschopnost potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická 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: 10, 15, 20, 30 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. Sondou 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. Enterální výživa se bezprostředně po podání 10mg tobolek nevyžaduje.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19

83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

16/492/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024