

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivaroxaban STADA 15 mg tvrdé tobolky

Rivaroxaban STADA 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rivaroxaban STADA 15 mg

Jedna 15mg tvrdá tobolka obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

Rivaroxaban STADA 20 mg

Jedna 20mg tvrdá tobolka obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Rivaroxaban STADA 15 mg

Jedna 15mg tvrdá tobolka obsahuje 37 mg laktózy (jako monohydrátu).

Rivaroxaban STADA 20 mg

Jedna 20mg tvrdá tobolka obsahuje 49,9 mg laktózy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Rivaroxaban STADA 15 mg

Tvrdá želatinová tobolka (dlouhá 22 mm) s červenooranžovým tělem a víčkem, naplněná bílým až téměř bílým práškem.

Rivaroxaban STADA 20 mg

Tvrdá želatinová tobolka (dlouhá 22 mm) s hnědým tělem a víčkem, naplněná bílým až téměř bílým práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba HŽT, léčba PE a prevence recidivující HŽT a PE

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

Krátkodobou léčbu (alespoň 3 měsíce) je třeba zvážit u pacientů s HŽT nebo PE provokovanou významnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným velkým chirurgickým zákrokem nebo

úrazem). Delší léčba se má zvážit u pacientů s provokovanou HŽT nebo PE nesouvisející s významnými přechodnými rizikovými faktory, s neprovokovanou HŽT nebo PE nebo recidivující HŽT nebo PE v anamnéze.

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

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

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

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

Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, u kterých bylo rozhodnuto, že budou od 22. dne užívat 15 mg jednou denně, jsou dostupná balení přípravku obsahující pouze 15mg tobolek (viz pokyny pro dávkování v odstavci „Zvláštní skupiny pacientů“ dále v textu).

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

Pokud dojde k vynechání dávky během té fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce, má pacient užít přípravek Rivaroxaban STADA co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka nemá být pro nahrazení vynechané dávky ve stejný den zdvojnásobena.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Rivaroxaban STADA

U pacientů léčených pro HŽT, PE, a pro prevenci recidivy mají být VKA vysazeny a léčba přípravkem Rivaroxaban STADA má být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z VKA na přípravek Rivaroxaban STADA, budou po užití přípravku Rivaroxaban STADA hodnoty INR falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Rivaroxaban STADA validní a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

Převod z přípravku Rivaroxaban STADA na antagonisty vitamínu K (VKA)

Během přechodu z přípravku Rivaroxaban STADA na VKA existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na jiná antikoagulantia má být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Rivaroxaban STADA může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Rivaroxaban STADA na VKA mají být tito antagonisté vitamínu K podáváni současně, dokud není hodnota INR $\geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu má být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním těchto

antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Rivaroxaban STADA, tak VKA, nemá být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku Rivaroxaban STADA. Jakmile je přípravek Rivaroxaban STADA vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Rivaroxaban STADA

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, je třeba přerušit podávání parenterálního antikoagulancia a zahájit léčbu přípravkem Rivaroxaban STADA v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než má dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefracionovaný heparin).

Převod z přípravku Rivaroxaban STADA na parenterální antikoagulancia

Podajte první dávku parenterálního antikoagulancia v čase, kdy má být užita další dávka přípravku Rivaroxaban STADA.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha ledvin

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

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

- Pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci recidivující HŽT a PE: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté, v době, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).

Porucha jater

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

Starší pacienti

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Rivaroxaban STADA se nemá používat u dětí ve věku od 0 do

18 let, neboť bylo specificky připraveno pro léčbu dospělých pacientů. Není vhodné k použití u pediatrických pacientů.

Způsob podání

Přípravek Rivaroxaban STADA je určen pro perorální podání. Tobolky se mají užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat tobolky vcelku, může být obsah tobolky přípravku Rivaroxaban STADA těsně před užitím smíchán s vodou nebo s jablečným pyré a poté podán perorálně. Po podání rozpuštěného obsahu tobolky přípravku Rivaroxaban STADA 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

Obsah tobolky může být také podán gastrickou sondou (viz bod 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní, klinicky významné krvácení.

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

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

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Rivaroxaban STADA mají být pečlivě sledovány známky krvácení.

Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání rivaroxabanu je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

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

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

Porucha ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Rivaroxaban je u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

Rivaroxaban musí být používán s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

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

Jiné rizikové faktory krvácení

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

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

Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban se nemá používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující

tvrzení, že rivaroxaban poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba rivaroxabanem se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

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

Rivaroxaban se nedoporučuje jako alternativní léčba k nefracionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současné použití léčivých přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud se zjistí neurologické potíže, je nutno urgentně stanovit diagnózu a zajistit léčbu. Před neuroaxiální intervencí lékař zváží potenciální přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprolaxe. S použitím 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

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

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

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

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, má být rivaroxaban 15 mg / rivaroxaban 20 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné.

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku.

Léčba rivaroxabanem má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Kožní reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly hlášeny po uvedení přípravku na trh závažné kožní reakce,

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

Pomocné látky

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně.

Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který zřejmě silně inhibuje CYP3A4 a středně P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst průměrných hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klarithromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který středně silně inhibuje CYP3A4 a P-gp, způsobuje 1,3násobný nárůst středních hodnot AUC a C_{max} rivaroxabanu. Interakce s erythromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.

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

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

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

Antikoagulancia

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně

léčení jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace trombocytů

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při současném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla u všech léčebných skupin pozorována numericky vyšší četnost závažného i méně závažného klinicky významného krvácení.

Warfarin

Převod pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšil protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hodnoty INR až 12), přičemž vliv na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a potenciál endogenního trombinu byl aditivní.

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pozorně sledován kvůli známám a příznakům trombózy.

Jiná současně podávaná léčba

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

Laboratorní parametry

Parametry srážení krve (například PT, aPTT, Heptest) jsou ovlivněny podle očekávání na základě

mechanismu působení rivaroxabanu (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je rivaroxaban v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, nemají řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1). Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	1.-21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti s cílem dosáhnout podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých s HŽT léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidogrel či tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

** Ze studie VOYAGER PAD

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

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

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba HŽT a PE a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientoroků [#]	0,74 na 100 pacientoroků*** [#]

- * Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.
- ** Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.
- *** Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.
- # Ze studie VOYAGER PAD.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle tříd orgánových systémů (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Frekvence jsou definovány takto:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Všechny nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů ve studiích fáze III nebo při postmarketingovém používání* a u pediatrických pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolest hlavy	Mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	

Gastrointestinální poruchy				
Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nauzea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení transamináz	Porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi ^A , zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení), cholestáza, hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), porucha funkce ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi, nefropatie související s antikoagulancii
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				

	Zvýšení hladiny LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran ^A		Cévní pseudoaneurysma ^C		

- ^A pozorováno u prevence VTE u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu
- ^B: pozorováno u léčby HŽT, PE a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen < 55 let
- ^C: pozorováno jako méně časté u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)
- * Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem specifikovaný selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyl zjištěn žádný nový nežádoucí účinek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem v porovnání s léčbou VKA mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno vhodným, může laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu být přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris. V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze nebo nefropatie související s antikoagulancii. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec „Léčba krvácení“). Z důvodu omezené absorpce se očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších.

K dispozici je specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek rivaroxabanu (viz Souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa).

Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce v případě předávkování rivaroxabanem.

Léčba krvácení

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

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u osob užívajících rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení. V případě závažného krvácení je třeba konzultovat odborníka na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný (viz bod 5.1).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98), pokud je pro test použit Neoplastin. Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky.

Hodnotu PT je nutno stanovit v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty.

U pacientů užívajících rivaroxaban v léčbě HŽT a PEa k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnižší hodnoty se v 5/95 percentilu pohybovaly od 14 do 24 s pro dávku 15 mg dvakrát denně (8-16 hodin po požití) a od 13 do 20 s pro dávku 20 mg jednou denně (18-30 hodin po požití).

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a

systémové embolizace se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 1-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 14 až 40 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně a od 10 do 50 s u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n = 22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC redukoval průměrnou hodnotu PT času (protrombinového času) při použití Neoplastinu přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání s přibližně 3,5 sekundami pozorovanými u 4-faktorového PCC. Naproti tomu, 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na reverzní změny generace endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9). Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávkou; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v běžné klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba HŽT, PE a prevence recidivující HŽT a PE

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

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

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

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

Ve studii Einstein PE bylo hodnoceno 4 832 pacientů s akutní plicní embolií v léčbě plicní embolie a v prevenci recidivující HŽT a PE. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

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

Ve studii Einstein Extension bylo hodnoceno 1 197 pacientů s HŽT nebo PE v prevenci recidivující HŽT a PE. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. Rivaroxaban 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

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

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou HŽT a/nebo PE, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální PE nebo nefatální

symptomatické recidivující HŽT nebo PE. Pacienti s indikací pokračujícího podávání léčebných dávek antikoagulačních přípravků byli ze studie vyřazeni. Trvání léčby bylo až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián 351 dní). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byl srovnáván se 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně. Primárním parametrem účinnosti byl symptomatický recidivující VTE definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie.

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

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT

Populace studie	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 1 718
Symptomatický recidivující VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující HŽT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE/úmrť, kde PE nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiorita k stanovenému poměru rizik 2,0); poměr rizik: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 5) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitamínu K v primárním parametru účinnosti ($p = 0,0026$ (test non-inferiority); poměr rizik: 1,123 (0,749-1,684)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s poměrem rizik 0,849 ((95% CI: 0,633–1,139), s nominální hodnotou $p = 0,275$). Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 63 % pro průměrnou dobu léčby 215 dní a 57 %, 62 % a 65 % doby pro skupiny

s plánovanou léčbou 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém INR rozmezí 2,0-3,0) ve stejně velkých tercilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($p=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tercilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byl lehce nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčené enoxaparinem/antagonisty vitamínu K (11,4 % (274/2405)). Výskyt sekundárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nižší ve skupině léčené rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině enoxaparin/antagonisté vitamínu K (2,2 % (52/2405)) s poměrem rizik 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

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

Populace studie	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 2 413
Symptomatický recidivující VTE *	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující HŽT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a HŽT	0	2 (< 0,1 %)
Fatální PE/úmrť, kde PE nemůže být vyloučena	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním VKA

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

Byla provedena predefinovaná poolovaná analýza výsledků studií Einstein DVT a PE (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z poolované analýzy studií fáze III Einstein DVT a Einstein PE

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců n = 4 131
Symptomatický recidivující VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující HŽT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a HŽT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)

Fatální PE/úmrť, kde PE nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

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

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

Populace studie	Pokračování léčby u 1 197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu	
	Rivaroxaban ^{a)} 6 nebo 12 měsíců n = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců n = 594
Symptomatický recidivující VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující HŽT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE/úmrť, kde PE nemůže být vyloučena	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

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

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

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

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

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující VTE, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní HŽT za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi.

Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly

včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a poruchy ledvin. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohly reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40-1,50), 0,91 (95% CI: 0,54-1,54) a 0,51 (95%-CI: 0,24-1,07). Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Rivaroxaban STADA bylo specificky připraveno pro léčbu dospělých pacientů a není vhodné k použití u pediatrických pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Bez ohledu na stav na lačno nebo po jídle je u dávky 2,5 mg a 10 mg ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80-100 %). Užívání při jídle neovlivňuje při 2,5mg a 10mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu.

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

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

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

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

Starší pacienti

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

Různé váhové kategorie

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

Rozdíly mezi etniky

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

Porucha jater

Pacienti s cirhózou s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků. U pacientů trpících cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) průměrná AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. Tito pacienti měli současně sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

O farmakokinetice u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje. Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a PK/PD vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh.

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

Porucha ledvin

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

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

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

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Rivaroxaban STADA bylo specificky připraveno pro léčbu dospělých pacientů a není vhodné k použití u pediatrických pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem působení rivaroxabanu (např. hemoragickými komplikacemi). V klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryonální a fetální toxicita (post-implantační ztráta, opožděná nebo progredující

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rivaroxaban STADA 15 mg a 20 mg

Obsah tobolky

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Monohydrát laktózy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Rivaroxaban STADA 15 mg

Tobolka

Erythrosin (E 127)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Rivaroxaban STADA 20 mg

Tobolka

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozpuštěný obsah tobolky je stabilní ve vodě nebo jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čtyřtýdenní balení pro zahájení léčby obsahuje PVC/PCTFE/PVC//Al blistry obsahující 49 tvrdých tobolek:

- 42 tvrdých tobolek přípravku Rivaroxaban STADA 15 mg
- 7 tvrdých tobolek přípravku Rivaroxaban STADA 20 mg

Čtyřtýdenní balení pro zahájení léčby obsahuje PVC/PCTFE/PVC//Al perforované jednodávkové blistry obsahující 49 x 1 tvrdou tobolku:

- 42 x 1 tvrdou tobolku přípravku Rivaroxaban STADA 15 mg
- 7 x 1 tvrdou tobolku přípravku Rivaroxaban STADA 20 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Obsah tobolek lze suspendovat ve vodě a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Sondou je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejit podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/349/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 10. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2024